


Lisinopril Aurobindo 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg tabletten RVG 100687, 32683, 32684, 32685, 32686	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2006 Pag. 1 van 18

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lisinopril Aurobindo 5 mg, tabletten
Lisinopril Aurobindo 10 mg, tabletten
Lisinopril Aurobindo 20 mg, tabletten
Lisinopril Aurobindo 30 mg, tabletten
Lisinopril Aurobindo 40 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Lisinopril Aurobindo 5 mg, tabletten

Elke tablet bevat 5 mg lisinopril-anhydraat (als lisinopril dihydraat).

Lisinopril Aurobindo 10 mg, tabletten

Elke tablet bevat 10 mg lisinopril-anhydraat (als lisinopril dihydraat).

Lisinopril Aurobindo 20 mg, tabletten

Elke tablet bevat 20 mg lisinopril-anhydraat (als lisinopril dihydraat).

Lisinopril Aurobindo 30 mg, tabletten

Elke tablet bevat 30 mg lisinopril-anhydraat (als lisinopril dihydraat).

Lisinopril Aurobindo 40 mg, tabletten

Elke tablet bevat 40 mg lisinopril-anhydraat (als lisinopril dihydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

5 mg tabletten zijn licht rood, dubbelbol en rond, met inscriptie "L" aan één kant en met "5" aan de andere kant aan een zijde van de breukgleuf. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.


10 mg tabletten zijn licht geel, biconvex en rond, met inscriptie 'L' aan één kant en '10' aan de andere kant.

20 mg tabletten zijn licht geel, biconvex en capsulevorming, met inscriptie 'L' aan één kant en '20' aan de andere kant.

30 mg tabletten zijn licht geel, biconvex en rond, met inscriptie 'L' aan één kant en '30' aan de andere kant.

40 mg tabletten zijn licht geel, biconvex en capsulevorming, met inscriptie 'L' aan één kant en '40' aan de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

Lisinopril Aurobindo 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg tabletten RVG 100687, 32683, 32684, 32685, 32686	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2006 Pag. 2 van 18

4.1 Therapeutische indicaties

Lisinopril Aurobindo 5 mg, 10 mg, 20 mg and 30 mg

Hypertensie

Behandeling van hypertensie.

Hartfalen

Behandeling van symptomatisch hartfalen.

Acuut myocardinfarct

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

Renale complicaties bij diabetes mellitus

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

Lisinopril Aurobindo 40 mg

Hypertensie

Behandeling van hypertensie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Wijze van toediening

Lisinopril dient eenmaal daags oraal te worden ingenomen en, net zoals met andere eenmaaldaagse medicatie, elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip. De absorptie van Lisinopril wordt niet beïnvloed door voedsel.

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

Dosering

Hypertensie

Lisinopril kan worden gebruikt als monotherapie of in combinatie met antihypertensieve geneesmiddelen van andere klassen.


Startdosering

Voor patiënten met hypertensie is de gebruikelijke aanbevolen startdosering 10 mg. Patiënten met een sterk geactiveerd renine-angiotensine-aldosteronsysteem (in het bijzonder renovasculaire hypertensie, zout- en/of volumedepletie, decompensatie cordis of ernstige hypertensie) kunnen een excessieve bloeddrukdaling ervaren 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).

Onderhoudsdosering

De gebruikelijke werkzame onderhoudsdosering is eenmaal daags 20 mg. Wanneer het gewenste therapeutische 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, vergelijkende klinische onderzoeken was 80 mg per dag.

Met diuretica behandelde patiënten

Lisinopril Aurobindo 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg tabletten RVG 100687, 32683, 32684, 32685, 32686	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2006 Pag. 3 van 18

Na instelling van de behandeling met Lisinopril 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 te worden onderbroken. Bij hypertensiepatiënten bij wie het diureticum niet kan worden gestaakt, dient de behandeling met Lisinopril met een dosis van 5 mg te worden gestart. De nierfunctie en het serumkalium dienen te worden gecontroleerd. De daaropvolgende dosering van Lisinopril dient op geleide van de bloeddrukrespons te worden aangepast. Indien nodig kan de diuretische therapie worden hervat (zie rubriek 4.4 en rubriek 4.5).

Dosisaanpassing bij nierfunctiestoornissen

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

Tabel 1 Dosisaanpassing bij nierfunctiestoornissen

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

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

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

Kinderen 6-16 jaar met hypertensie

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

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

Hartfalen


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

- met stappen van maximaal 10 mg;
- met intervallen van niet minder dan 2 weken;
- tot de hoogste dosering die door de patiënt wordt getolereerd, met een maximum van eenmaal daags 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 en patiënten die een krachtige diuretische therapie ondergaan, dienen hiervoor zo mogelijk te worden gecorrigeerd alvorens op Lisinopril wordt overgegaan. De nierfunctie en het serumkalium dienen te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Acuut myocardinfarct

Lisinopril Aurobindo 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg tabletten RVG 100687, 32683, 32684, 32685, 32686	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2006 Pag. 4 van 18

Indien aangewezen dienen patiënten te worden behandeld met de aanbevolen standaardbehandeling, zoals antitrombosemiddelen, aspirine, en bètablokkers. Intraveneus of transdermaal glycerinetritinaat kan samen met Lisinopril worden gebruikt.

Startdosering (eerste 3 dagen na infarct)

Behandeling met Lisinopril dient binnen 24 uur na het ontstaan van de klachten te worden gestart. Wanneer de systolische bloeddruk lager is dan 100 mm Hg, dient behandeling niet te worden gestart. De eerste dosis Lisinopril is 5 mg (oraal), gevolgd door 5 mg na 24 uur, 10 mg na 48 uur en dan eenmaal daags 10 mg. Bij patiënten met een lage systolische bloeddruk (120 mm Hg of minder) dienen een lage dosering van 2,5 mg oraal te krijgen wanneer de behandeling wordt gestart of gedurende de eerste 3 dagen na het infarct (zie rubriek 4.4).

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

Onderhoudsdosering

De onderhoudsdosering is eenmaal daags 10 mg. Indien hypotensie optreedt (systolische bloeddruk lager dan of gelijk aan 100 mm Hg) kan een dagelijkse onderhoudsdosering van 5 mg worden gegeven, met tijdelijke verlagingen van 2,5 mg als dat nodig is. Indien aanhoudende hypotensie optreedt (systolische bloeddruk lager dan 90 mm Hg gedurende meer dan 1 uur), dient Lisinopril te worden gestaakt.

De behandeling dient 6 weken te worden voortgezet en daarna dient de patiënt opnieuw te worden geëvalueerd. Patiënten die symptomen van hartfalen ontwikkelen, dienen door te gaan met Lisinopril (zie rubriek 4.2).

Renale complicaties bij diabetes mellitus

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

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

Pediatrische patiënten

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

Lisinopril wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 6 jaar, of bij kinderen met een ernstig gestoorde nierfunctie (GFR < 30 ml/min/1.73m²) (zie rubriek 5.2).


Gebruik bij ouderen

Bij klinische studies is geen leeftijdgerelateerde verandering van de effectiviteit 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 vast te kunnen stellen. Daarna dient de dosering op geleide van de bloeddrukrespons te worden aangepast.

Gebruik bij patiënten met een niertransplantatie

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

4.3 Contra-indicaties

Lisinopril Aurobindo 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg tabletten RVG 100687, 32683, 32684, 32685, 32686	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2006 Pag. 5 van 18

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen) of voor een andere angiotensine convertering enzyme (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).
- 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).
- Het gelijktijdig gebruik van Lisinopril Aurobindo met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Symptomatische hypotensie

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

Indien hypotensie optreedt, dient de patiënt op zijn rug te worden gelegd en, indien nodig, dient een intraveneus infuus met fysiologisch zout te worden gegeven. Een voorbijgaande bloeddrukdaling is geen contra-indicatie voor verdere doses; deze kunnen meestal zonder problemen worden gegeven zodra de bloeddruk is gestegen na volumevergroting.


Bij sommige patiënten met hartfalen die een normale of lage bloeddruk hebben, kan een verdere verlaging van de systemische bloeddruk met Lisinopril voorkomen. Dit effect is te verwachten en vormt gewoonlijk geen reden om de behandeling te staken. Als de hypotensie symptomatisch wordt, kan een verlaging van de dosering of staken van Lisinopril noodzakelijk zijn.

Hypotensie bij acuut myocardinfarct

Behandeling met Lisinopril 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 mm Hg of lager en patiënten met een cardiogene shock. Gedurende de eerste drie dagen na het infarct dient de dosering te worden verlaagd als de systolische bloeddruk 120 mm Hg of lager is. Onderhoudsdoseringen dienen te worden verlaagd naar 5 mg of tijdelijk naar 2,5 mg, als de systolische bloeddruk 100 mm Hg of lager is. Als hypotensie aanhoudt (systolische bloeddruk lager dan 90 mm Hg gedurende meer dan 1 uur), dan dient Lisinopril te worden gestaakt.

Aorta- en mitralisstenose/hypertrofische cardiomyopathie

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

Lisinopril Aurobindo 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg tabletten RVG 100687, 32683, 32684, 32685, 32686	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2006 Pag. 6 van 18

Nierfunctiestoornissen

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

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

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

Sommige hypertensieve patiënten die géén duidelijke preëxistente renale vasculaire ziekte hadden, hebben toename van ureum in het bloed en serumcreatinine ontwikkeld, gewoonlijk licht en van voorbijgaande aard, met name wanneer Lisinopril gelijktijdig met een diureticum werd gegeven. Het is waarschijnlijker dat dit bij patiënten met een preëxistente renale verslechtering gebeurt. Verlaging van de dosering en/of onderbreking van het diureticum en/of Lisinopril kan nodig zijn.


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

Overgevoeligheid/angio-oedeem

Bij patiënten die werden behandeld met ACE-remmers zoals Lisinopril, zijn angio-oedeem van het gezicht, extremiteiten, lippen, tong, glottis en/of strottenhoofd zelden gerapporteerd. Dit kan op elk moment gedurende de behandeling optreden. In dergelijke gevallen dient Lisinopril direct te worden gestaakt en dient er een passende behandeling en controle te worden ingesteld om een complete verdwijning van de symptomen te verzekeren 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 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 complete en aanhoudende verdwijning van de symptomen optreedt.

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

Lisinopril Aurobindo 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg tabletten RVG 100687, 32683, 32684, 32685, 32686	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2006 Pag. 7 van 18

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

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

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

Anafylactische reacties bij hemodialysepatiënten

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

Anafylactische reacties gedurende low-density lipoproteins (LDL) aferese

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

Desensibilisatie

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

Leverinsufficiëntie


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

Neutropenie/agranulocytose

Bij patiënten die met ACE-remmers behandeld werden, zijn neutropenie/agranulocytose, trombocytopenie en anemie gerapporteerd. Bij patiënten met een normale nierfunctie en geen andere complicaties treedt zelden neutropenie op. Neutropenie en agranulocytose zijn reversibel na staken van de ACE-remmer. Lisinopril dient met uiterste voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een collageen-vaatziekte, immunosuppressieve behandeling, behandeling met allopurinol of 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 een intensieve antibioticabehandeling reageerde. Als Lisinopril door deze patiënten wordt gebruikt, wordt geadviseerd periodiek het aantal witte bloedcellen te controleren en dient de patiënt te worden geïnstrueerd elk teken van een infectie te melden.

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

Lisinopril Aurobindo 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg tabletten RVG 100687, 32683, 32684, 32685, 32686	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2006 Pag. 8 van 18

Er zijn aanwijzingen dat het gelijktijdige gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) verhoogt. 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 dubbele blokkade als absoluut noodzakelijk wordt beschouwd, mag dit alleen plaatsvinden onder toezicht van een specialist en onder nauw toezicht van de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten mogen niet gelijktijdig worden gebruikt bij patiënten met diabetische nefropathie.

Ras

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

Hoest

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

Operatie/narcose

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

Hyperkaliëmie

ACE-remmers kunnen hyperkaliëmie veroorzaken door onderdrukking van de vrijgifte van aldosteron. Bij patiënten met een normale nierfunctie is het effect doorgaans niet significant. Hyperkaliëmie kan echter voorkomen bij patiënten met een verminderde nierfunctie en/of bij patiënten die kaliumsupplementen (waaronder zoutvervangers), kaliumsparende diuretica, trimethoprim of cotrimoxazol (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 glycaëmiecontrole nauwkeurig te worden uitgevoerd gedurende de eerste maand van de behandeling met een ACE-remmer (zie rubriek 4.5).

Lithium

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

Zwangerschap

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

Lisinopril Aurobindo 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg tabletten RVG 100687, 32683, 32684, 32685, 32686	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2006 Pag. 9 van 18

behandeling met ACE-remmers onmiddellijk gestaakt te worden, en moet, indien nodig, begonnen worden met een alternatieve therapie (zie rubriek 4.3 en 4.6).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Antihypertensiva

Wanneer Lisinopril wordt gecombineerd met andere antihypertensiva (zoals glyceryltrinitraat en andere nitraten of andere vasodilatoren), kan een bloeddrukdaling van het additief optreden.

Gegevens uit klinisch onderzoek hebben aangetoond dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren geassocieerd is met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en afgenomen nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) vergeleken met het gebruik van een enkelvoudig RAAS-werkend middel (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 krijgt.

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

Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers

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

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

Ciclosporine


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

Heparine

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

Lithium

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

Lisinopril Aurobindo 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg tabletten RVG 100687, 32683, 32684, 32685, 32686	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2006 Pag. 10 van 18

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

Niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs) inclusief acetylsalicylzuur \geq 3 g/dag
Wanneer ACE-remmers gelijktijdig worden toegediend met niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (zoals acetylsalicylzuur bij ontstekingsremmende doseringsregimes, COX-2-remmers en niet-selectieve NSAID's), kan verzwakking van het antihypertensieve effect optreden. Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en NSAID's kan leiden tot een verhoogd risico op verslechtering van de nierfunctie, inclusief mogelijk acuut nierfalen, en een verhoging van het serumkalium, vooral bij patiënten met een slechte reeds bestaande nierfunctie. Deze effecten zijn meestal omkeerbaar. De combinatie moet met de nodige voorzichtigheid worden toegediend, vooral bij ouderen. Patiënten moeten voldoende gehydrateerd zijn en er moet worden overwogen de nierfunctie te controleren na aanvang van de concomitante therapie en periodiek daarna.

Goud

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

Tricyclische antidepressiva/antipsychotica/anesthetica

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

Sympathomimetica

Sympathomimetica kunnen het antihypertensieve effect van ACE-remmers verlagen.

Antidiabetica

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

Weefsel Plasminogeen activatoren

Gelijktijdig gebruik met plasminogeen-activatoren van weefsel kan het risico op angio-oedeem verhogen.

Acetylsalicylzuur, thrombolytica, bètablokkers, nitraten


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

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).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Lisinopril Aurobindo 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg tabletten RVG 100687, 32683, 32684, 32685, 32686	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2006 Pag. 11 van 18

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

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

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 ook rubriek 5.3).

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

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

Borstvoeding

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen en gerapporteerd gedurende de behandeling met Lisinopril en andere ACE-remmers met de volgende frequentie: zeer vaak ($\geq 10\%$), vaak ($\geq 1\%$, $< 10\%$), soms ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$), zelden ($\geq 0,01\%$, $< 0,1\%$), zeer zelden ($< 0,01\%$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bloed en lymfestelselaandoeningen


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

Immuunsysteemaandoeningen

niet bekend: anafylactische / anafylactoïde reactie

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

zeer zelden: hypoglycemie

Lisinopril Aurobindo 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg tabletten RVG 100687, 32683, 32684, 32685, 32686	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2006 Pag. 12 van 18

Zenuwstelselaandoeningen en psychische stoornissen

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

Hart- en vaataandoeningen

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

Ademhalingsstelsel-, en borstkas- en mediastinumaandoeningen

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

Maagdarmstelselaandoeningen

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

Huid- en onderhuidaandoeningen

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

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

Nier- en urinewegaandoeningen


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

Endocriene aandoeningen

zelden:: ontoereikende uitscheiding van ADH (het syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH))

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

soms: impotentie
zelden: gynaecomastie

Lisinopril Aurobindo 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg tabletten RVG 100687, 32683, 32684, 32685, 32686	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2006 Pag. 14 van 18

patiënten met lage-reninehypertensie. ACE is identiek aan kininase II, een enzym dat bradykinine degradeert. Of verhoogde spiegels van bradykinine, een potente vaatverwijdende peptide, een rol spelen bij de therapeutische effecten van lisinopril, moet nog worden opgehelderd.

Klinische werkzaamheid en veiligheid


Het effect van lisinopril op mortaliteit en morbiditeit bij hartfalen is onderzocht door een hoge dosis (32,5 mg of 35 mg eenmaal daags) met een lage dosis (2,5 mg of 5 mg eenmaal daags) te vergelijken. In een studie met 3164 patiënten, met een mediaan follow-up periode van 46 maanden bij overlevende patiënten, veroorzaakt een hoge dosis lisinopril een risico verlaging van 12% in het gecombineerde eindpunt van 'all-cause' mortaliteit en all-cause hospitalisatie ($p = 0.002$) en een risico verlaging van 8% in 'all-cause' mortaliteit en cardiovasculaire hospitalisatie ($p = 0.036$) vergeleken met een lage dosering. Risico verlagingen 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 een 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, zowel wat betreft aard als aantal. Voorspelbare bijwerkingen gerelateerd aan ACE-remmers, zoals hypotensie of veranderde nierfunctie, waren te behandelen en leidden zelden tot het staken van de behandeling. Hoesten was minder frequent bij patiënten die met een hoge dosis lisinopril behandeld werden in vergelijking met de lage dosis.

In het GISSI-3-onderzoek, dat een 2 x 2 faculteitontwerp gebruikt om de effecten van lisinopril en glyceryltrinitraat, gegeven als monotherapie of in combinatie gedurende 6 weken, te vergelijken met de controle bij 19394 patiënten bij wie de behandeling binnen 24 uur 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 ouderen (leeftijd > 70 jaar) en vrouwen, vooraf gedefinieerd als patiënten met een hoog risico op mortaliteit, werd significant voordeel waargenomen voor een gecombineerd eindpunt van mortaliteit en cardiovasculaire functie. Het gecombineerde eindpunt voor alle patiënten, inclusief de hoog-risicogroepen, liet bij 6 maanden ook een significant voordeel zien voor diegenen die behandeld waren met lisinopril of lisinopril en 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 lisinoprilbehandeling, 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 10 mg tot 20 mg eenmaal daags gedurende 12 maanden de systolische bloeddruk met 13/10 mm Hg 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 bloeddrukverlagend effect.

De behandeling met lisinopril heeft geen effect op de glycemische controle, zoals aangetoond door een tekort aan significant effect op de waarden van geglycosyleerd hemoglobine (HbA1c).

Lisinopril Aurobindo 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg tabletten RVG 100687, 32683, 32684, 32685, 32686	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2006 Pag. 15 van 18

Renine-angiotensinesysteem (RAS) -activerende middelen

Twee grote gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken (ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone en in combinatie met Ramipril Global Endpoint Trial)) en VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) hebben het gebruik van een combinatie van een ACE-remmer met een angiotensine II-receptorblokker onderzocht.

ONTARGET was een onderzoek uitgevoerd bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculaire of cerebrovasculaire aandoeningen, of type 2 diabetes mellitus, vergezeld van aanwijzingen voor beschadiging van het eindorgaan. VA NEPHRON-D was een onderzoek bij patiënten met type 2 diabetes mellitus en diabetische nefropathie.

Deze onderzoeken hebben geen significant gunstig effect aangetoond op de renale en / of cardiovasculaire uitkomsten en mortaliteit, terwijl een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acuut nierletsel en / of hypotensie in vergelijking met monotherapie werd waargenomen. Gezien hun vergelijkbare farmacodynamische eigenschappen, zijn deze resultaten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten mogen daarom niet gelijktijdig worden gebruikt bij patiënten met diabetische nefropathie.

ALTITUDE (Aliskiren-onderzoek bij type 2-diabetes met behulp van cardiovasculaire en renale ziektevermeldingspunten) was een onderzoek dat was opgezet om het voordeel te testen van het toevoegen van aliskiren aan een standaardtherapie van een ACE-remmer of een angiotensine II-receptorblokker bij patiënten met type 2 diabetes mellitus en chronische nier ziekte, hart- en vaatziekten, of beide. De studie werd vroegtijdig beëindigd vanwege een verhoogd risico op nadelige resultaten. Cardiovasculaire sterfte en beroerte kwamen beide numeriek vaker voor in de aliskirengroep dan in de placebogroep en bijwerkingen en ernstige ongewenste voorvallen (hyperkaliëmie, hypotensie en nierdisfunctie) werden vaker gemeld in de aliskirengroep dan in de placebogroep.

Pediatrische populatie

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


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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Lisinopril is een oraal actieve, non-sulphydrylbevattende 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

Lisinopril Aurobindo 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg tabletten RVG 100687, 32683, 32684, 32685, 32686	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2006 Pag. 16 van 18

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 de bestudeerde doseringsrange (5-80 mg). De absolute biologische beschikbaarheid is bij patiënten met hartfalen ongeveer 16 % verlaagd. De absorptie van lisinopril wordt niet door voedsel beïnvloed.

Distributie

Lisinopril lijkt niet te worden gebonden aan serumeiwitten anders dan circulerende ACE. Studies in ratten geven aan dat lisinopril de bloed-hersenbarrière in geringe mate passeert.

Eliminatie

Lisinopril wordt niet gemetaboliseerd en wordt geheel onveranderd in de urine uitgescheiden. Bij meervoudige dosering heeft lisinopril een effectieve accumulatiehalfwaarde van 12,6 uur. De klaring van lisinopril is bij gezonde vrijwilligers ongeveer 50 ml/min. Afnemende serumconcentraties vertonen een verlengde terminale fase, die niet aan de accumulatie van het geneesmiddel bijdraagt. Deze terminale fase vertegenwoordigt waarschijnlijk de verzadigde 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 30 ml/min is. Bij milde tot matige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring 30-80 ml/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 5-30 ml/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 55 ml/min.

Hartfalen

Patiënten met hartfalen ondervinden een grotere blootstelling aan lisinopril in 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 populatie

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

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

Ouderen

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

Lisinopril Aurobindo 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg tabletten RVG 100687, 32683, 32684, 32685, 32686	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2006 Pag. 17 van 18

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 angiotensine convertende enzyme (ACE) remmers, als klasse op 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 patent 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-/voedingafgifte aan de foetus.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Calciumwaterstoffosfaat
Maïszetmeel
Mannitol
Gepregelatineerd maïszetmeel
Magnesiumstearaat
Rood ijzeroxide (5 mg)
Geel ijzeroxide (10/20/30 en 40 mg)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking


De tabletten zijn verpakt in transparante PVC-PVdC/aluminium blisterverpakkingen in een kartonnen omverpakking en witte ondoorzichtige ronde HDPE container met witte ondoorzichtige polypropyleen sluiting.

De tabletten zijn verkrijgbaar in verpakkingen van 20, 30, 50, 60, 100, 250, 400 of 500 tabletten in blisterverpakkingen van 10 stuks of verpakkingen van 14, 28, 56 of 98 stuks in blisterverpakkingen van 14 stuks.

HDPE flessen verpakkingsgrootte: 30, 250 en 500 tabletten.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Lisinopril Aurobindo 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg tabletten RVG 100687, 32683, 32684, 32685, 32686	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2006 Pag. 18 van 18

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

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

Aurobindo Pharma B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN, Baarn
Nederland

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

In het register ingeschreven onder:

Lisinopril Aurobindo 5 mg tabletten	RVG 100687
Lisinopril Aurobindo 10 mg tabletten	RVG 32683
Lisinopril Aurobindo 20 mg tabletten	RVG 32684
Lisinopril Aurobindo 30 mg tabletten	RVG 32685
Lisinopril Aurobindo 40 mg tabletten	RVG 32686

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 maart 2007.
Datum van laatste hernieuwing: 1 november 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.5 en 4.8: 4 juli 2020.