

---

**SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET PRODUCT****Zestril<sup>®</sup> -5, -10, -20, -30, tabletten**  
lisinopril**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Zestril<sup>®</sup>-5, tabletten 5 mg  
Zestril<sup>®</sup>-10, tabletten 10 mg  
Zestril<sup>®</sup>-20, tabletten 20 mg  
Zestril<sup>®</sup>-30, tabletten 30 mg

**2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Zestril-5 bevat lisinoprildihydraat overeenkomend met 5 mg lisinopril-anhydraat.  
Zestril-10 bevat lisinoprildihydraat overeenkomend met 10 mg lisinopril-anhydraat.  
Zestril-20 bevat lisinoprildihydraat overeenkomend met 20 mg lisinopril-anhydraat.  
Zestril-30 bevat lisinoprildihydraat overeenkomend met 30 mg lisinopril-anhydraat.

Voor hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

**3. FARMACEUTISCHE VORM**

Tabletten.

5 mg tabletten zijn roze, rond en biconvex met de inscriptie “♥ 5” aan één zijde en een breukstreep aan de andere zijde. Deze hebben een diameter van 6 mm. De 5 mg tablet kan verdeeld worden in gelijke helften.

10 mg tabletten zijn roze, rond en biconvex met de inscriptie “♥ 10” aan één zijde en een gladde andere zijde. Deze hebben een diameter van 8 mm.

20 mg tabletten zijn rood-bruin, rond en biconvex met de inscriptie “♥ 20” aan één zijde en een gladde andere zijde. Deze hebben een diameter van 8 mm.

30 mg tabletten zijn rood-bruin, rond en biconvex met de inscriptie “♥ 30” aan één zijde en een gladde andere zijde. Deze hebben een diameter van 9 mm.

Alle tabletten zijn aan een kant gemarkeerd met een nummer dat de tabletsterkte aangeeft.

**4. KLINISCHE GEGEVENS****4.1 Therapeutische indicaties**

*Hypertensie*

Behandeling van hypertensie.

*Hartfalen*

Behandeling van symptomatisch hartfalen.

*Acuut myocardinfarct*

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

*Renale complicaties bij diabetes mellitus*

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

**4.2 Dosering en wijze van toediening**

Zestril dient eenmaal daags oraal te worden ingenomen en, net zoals met andere eenmaaldaagse

medicatie, elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip. De absorptie van Zestril wordt niet beïnvloed door voedsel.

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

#### *Hypertensie*

Zestril 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*

Na instelling van de behandeling met Zestril 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 Zestril te worden onderbroken. Bij hypertensiepatiënten bij wie het diureticum niet kan worden gestaakt, dient de behandeling met Zestril met een dosis van 5 mg te worden gestart. De nierfunctie en het serumkalium dienen te worden gecontroleerd. De daaropvolgende dosering van Zestril 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

<b>Creatinineklaring (ml/min)</b>	<b>Aanvangsdosis (mg/dag)</b>
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 Zestril te worden gebruikt als aanvullende therapie bij diuretica en, waar aangewezen, digitalis of bètablokkers. Een behandeling met Zestril 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 Zestril 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 Zestril wordt overgegaan. De nierfunctie en het serumkalium dienen te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

*Acuut myocardinfarct*

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

*Startdosering (eerste 3 dagen na infarct)*

Behandeling met Zestril 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 Zestril 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 Zestril 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 Zestril 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 Zestril (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 Zestril. 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 Zestril te worden aangepast aan de creatinineklaring van de patiënt (zie tabel 1).

#### *Gebruik bij kinderen*

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). Zestril 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/1.73m<sup>2</sup>) (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 Zestril 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 Zestril bij patiënten die recentelijk een niertransplantatie hebben ondergaan. Behandeling met Zestril wordt daarom niet aangeraden.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor Zestril, voor één van de hulpstoffen 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).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### *Symptomatische hypotensie*

Symptomatische hypotensie is zelden bij patiënten met ongecompliceerde hypertensie waargenomen. Bij hypertensiepatiënten die Zestril 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 myocardiinfarct 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 Zestril 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 Zestril noodzakelijk zijn.

#### *Hypotensie bij acuut myocardiinfarct*

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

#### *Aorta- en mitralisstenose/hypertrofische cardiomyopathie*

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

#### *Nierfunctiestoornissen*

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

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

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

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 Zestril 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 Zestril 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 proteinurie hoger dan 500 mg/24 uur, dient de behandeling met Zestril niet te worden gestart.

Als zich tijdens de behandeling met Zestril 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 Zestril te staken.

#### *Overgevoeligheid/angio-oedeem*

Bij patiënten die werden behandeld met ACE-remmers zoals Zestril, zijn angio-oedeem van het gezicht, extremiteiten, lippen, tong, glottis en/of strottenhoofd soms gerapporteerd. Dit kan op elk moment gedurende de behandeling optreden. In dergelijke gevallen dient Zestril 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 corticosteroïden niet voldoende blijkt te zijn.

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

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

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

#### *Anafylactische reacties bij hemodialysepatiënten*

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

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

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

#### *Desensibilisatie*

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

*Leverinsufficiëntie*

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

*Ras*

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

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

*Hoest*

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

Verhogingen van het serumkalium zijn waargenomen bij sommige patiënten die met ACE-remmers, inclusief Zestril, werden behandeld. Patiënten die een verhoogd risico op het ontwikkelen van hyperkaliëmie hebben, zijn diegenen met een nierinsufficiëntie, diabetes mellitus, diegenen die gelijktijdig kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers gebruiken en patiënten die andere medicijnen gebruiken die in verband worden gebracht met de toename van het serumkalium (bijv. heparine). Wanneer gelijktijdig gebruik van bovengenoemde stoffen noodzakelijk is, wordt regelmatige controle van het serumkalium aanbevolen (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 Zestril wordt in het algemeen niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

#### *Zwangerschap en borstvoeding*

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

Het gebruik van lisinopril wordt niet aanbevolen tijdens het geven van borstvoeding (zie rubriek 4.6).

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

#### *Diuretica*

Het antihypertensieve effect wordt gewoonlijk versterkt wanneer een diureticum wordt toegevoegd aan de behandeling van een patiënt die Zestril 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 Zestril. De kans op het optreden van symptomatische hypotensie bij Zestril kan worden verkleind door het diureticum te staken alvorens een behandeling met Zestril te starten (zie rubriek 4.4 en rubriek 4.2).

#### *Kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica of kaliumbevattende zoutvervangers*

Hoewel het serumkalium tijdens klinische studies meestal binnen de normale waarden bleef, is bij sommige patiënten hyperkaliëmie opgetreden. Risicofactoren voor het ontstaan van hyperkaliëmie zijn nierinsufficiëntie, diabetes mellitus en gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica (zoals spironolacton, triamteren of amiloride), kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangingsmiddelen. Het gebruik van kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica en kaliumbevattende zoutvervangingsmiddelen kan met name bij patiënten met een verslechterde nierfunctie leiden tot een significante verhoging van het serumkalium.

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

#### *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 versterken. Gebruik van Zestril 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 middelen (NSAIDs) inclusief acetylsalicylzuur  $\geq 3$  g/dag*  
Chronische toediening van NSAID's kan het antihypertensieve effect van een ACE-remmer verlagen. NSAID's en ACE-remmers oefenen een additioneel effect uit op de verhoging van serumkalium en kunnen resulteren in een verslechtering van de nierfunctie. Deze effecten zijn gewoonlijk reversibel. In een zeldzaam geval zal acute nierinsufficiëntie optreden, vooral bij patiënten met een gecompromitteerde nierfunctie, zoals ouderen en gedehydrateerde patiënten.

#### *Goud*

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

#### *Andere antihypertensiva*

Gelijktijdig gebruik van deze middelen kan het hypotensieve effect van Zestril verhogen. Gelijktijdig gebruik met glyceryltrinitraat en andere nitraten of een andere vasodilatator kan de bloeddruk verder verlagen.

#### *Tricyclische antidepressiva/antipsychotica/anesthetica*

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

#### *Sympathomimetica*

Sympathomimetica kunnen het antihypertensieve effect van ACE-remmers verlagen.

#### *Antidiabetica*

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

#### *Acetylsalicylzuur, thrombolytica, bètablokkers, nitraten*

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

## **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

### *Zwangerschap*

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

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

Als zwangerschap wordt vastgesteld, dient de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk gestaakt te worden, en moet, indien nodig, begonnen worden met een alternatieve therapie.

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

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

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

#### *Borstvoeding*

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

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

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

#### **4.8 Bijwerkingen**

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen en gerapporteerd gedurende de behandeling met Zestril 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, trombocytopenie, leucopenie, neutropenie, agranulocytose (zie rubriek 4.4), hemolytische anemie, lymfadenopathie, auto-immuunziekten

#### *Voedings- en stofwisselingsstoornissen*

zeer zelden: hypoglycemie

#### *Zenuwstelselaandoeningen en psychische stoornissen*

vaak: duizeligheid, hoofdpijn  
soms: stemmingswisselingen, paresthesie, vertigo, smaakstoornissen, slaapstoornissen  
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, overgevoeligheid/angioneurotisch oedeem: angioneurotisch oedeem van het gezicht, extremiteiten, lippen, tong, glottis en/of strottenhoofd (zie rubriek 4.4)
zelden:	urticaria, alopecia, psoriasis
zeer zelden:	diaforese, 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/artritis, een positieve antinucleaire antilichamen (ANA) test, verhoogde rode-bloedcelsedimentatiesnelheid (ESR), eosinofilie en leukocytose, rash, fotosensitiviteit of andere dermatologische reacties.

*Nier- en urinewegaandoeningen*

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

*Endocriene aandoeningen*

onbekend:	antidiuretisch hormoonsecretiedeficiëntie
-----------	---

*Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen*

soms:	impotentie
zelden:	gynaecomastie

*Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen*

soms:	moehheid, zwakte
-------	------------------

*Onderzoeken*

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

Veiligheidsgegevens uit klinische studies wijzen erop, dat lisinopril over het algemeen goed wordt verdragen door kinderen met hypertensie. Het veiligheidsprofiel bij deze leeftijdsgroep is vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel waargenomen bij volwassenen.

## 4.9 Overdosering

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

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

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: angiotensine convertend enzyme (ACE) remmers  
ATC code: C09A A03

Zestril is een peptidyl-dipeptidase remmer. Het remt het angiotensine convertend enzyme (ACE) dat de omzetting van angiotensine I in de vasopressor angiotensine II katalyseert. Angiotensine II stimuleert eveneens de aldosteronaf scheiding door de bijnierschors. Remming van ACE resulteert in een vermindering van concentraties van angiotensine II, wat resulteert in een vermindering van de vaatvernauwing en een verminderde aldosteronsecretie. Deze laatstgenoemde verlaging kan resulteren in een verhoging van de serumkaliumconcentratie.

Hoewel verondersteld wordt dat het mechanisme waardoor lisinopril de bloeddruk verlaagt de primaire suppressie van het renine-aldosteronsysteem is, werkt lisinopril zelfs antihypertensief bij patiënten met lage-reninehypertensie. ACE is identiek aan kininase II, een enzym dat bradykinine degradeert. Of verhoogde spiegels van bradykinine, een potente vaatverwijdende peptide, een rol spelen bij de therapeutische effecten van lisinopril, moet nog worden opgehelderd.

Het effect van Zestril 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 Zestril 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 Zestril werden behandeld in vergelijking met een lage dosis. Symptomatische voordelen waren gelijk bij patiënten die met hoge en lage doses Zestril werden behandeld.

De resultaten van de studie lieten zien dat de totale bijwerkingenprofielen voor patiënten die met hoge of lage doseringen Zestril 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 Zestril behandeld werden in vergelijking met de lage dosis.

In het GISSI-3-onderzoek, dat een 2 x 2 faculteitontwerp gebruikt om de effecten van Zestril 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 Zestril 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 Zestril 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 Zestril of Zestril en glyceryltrinitraat gedurende 6 weken, waarmee een preventief effect van Zestril werd aangetoond. Zoals kan worden verwacht bij elke vaatverwijdende behandeling, werden verhoogde incidenties van hypotensie en nierfunctiestoornissen geassocieerd met de Zestrilbehandeling, 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 Zestril werd vergeleken met een calciumkanaalblokker, verlaagde Zestril 10 mg tot 20 mg eenmaal daags gedurende 12 maanden de systolische bloeddruk met 13/10 mm Hg en de urinealbumineuitscheiding met 40 %. In vergelijking met de calciumkanaalblokker, die een gelijke verlaging van de bloeddruk veroorzaakte, vertoonden diegenen die met Zestril behandeld waren een significant grotere verlaging in de excretiesnelheid van urinealbumine. Hiermee is het bewijs geleverd dat de ACE-remmende werking van Zestril 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 (HbA<sub>1c</sub>).

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 Zestril eenmaal daags. Na twee weken werd vastgesteld dat een eenmaaldaagse toediening van Zestril 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 Zestril 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 Zestril bleven. Het dosisafhankelijke antihypertensieve effect van Zestril 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 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.

### *Kinderen 6-16 jaar*

Het farmacokinetische profiel van lisinopril is bestudeerd bij 29 pediatrie patiënten met hypertensie, in de leeftijd tussen 6 en 16 jaar, met GFR hoger dan 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. 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.

### **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 convertering 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**

Mannitol  
Calciumwaterstoffosfaat dihydraat  
Rood ijzeroxide (E172)  
Maïszetmeel  
Gepregelatineerd maïszetmeel  
Magnesiumstearaat

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

4 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30°C.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

5 mg tabletten	Aluminium/PVC-PVDC, Aluminium/PVC of Aluminium/Aluminiumfolie stripverpakkingen van 14, 20, 28, 28x1, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 98, 100, 400, 500 stuks HDPE flacon van 20, 30, 50, 100, 400 stuks
10 mg tabletten	Aluminium/PVC-PVDC of Aluminium/PVC-folie stripverpakkingen van 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100, 400 stuks HDPE flacon van 20, 30, 50, 100, 400 stuks
20 mg tabletten	Aluminium/PVC-PVDC, Aluminium/PVC of Aluminium/Aluminiumfolie stripverpakkingen van 14, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 56x1, 60, 84, 98, 100, 400, 500 stuks

HDPE flacon van 20, 30, 50, 100, 400 stuks  
 30 mg tabletten Aluminium/PVC folie stripverpakkingen van 28, 30, 50, 98 stuks

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

**6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**  
 Geen speciale vereisten.

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

AstraZeneca BV  
 Louis Pasteurlaan 5  
 2719 EE Zoetermeer

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

In het register ingeschreven onder:

Zestril-5, tabletten 5 mg	RVG 12560
Zestril-10, tabletten 10 mg	RVG 12561
Zestril-20, tabletten 20 mg	RVG 12562
Zestril-30, tabletten 30 mg	RVG 24015

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

Datum van inschrijving:  
 Zestril-5: 13 oktober 1988  
 Zestril-10: 13 oktober 1988  
 Zestril-20: 13 oktober 1988  
 Zestril-30: 17 maart 2000

Datum van laatste renewal:  
 Zestril-5, -10, -20 en -30: 1 augustus 2005

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Datum laatste volledige herziening: 11 juni 2009  
 Laatste gedeeltelijke herziening betreft 4.2, 4.8, 5.1 en 5.2: 22 februari 2010