

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Zestril -5, -10, -20, -30, tabletten lisinopril

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zestril-5, tabletten 5 mg
Zestril-10, tabletten 10 mg
Zestril-20, tabletten 20 mg
Zestril-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 de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

5 mg tabletten zijn roze, rond, zonder coating 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 worden verdeeld in gelijke doses.

10 mg tabletten zijn roze, rond, zonder coating 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, zonder coating 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, zonder coating 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. Net zoals bij elke andere eenmaaldaagse medicatie, moet Zestril elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip worden genomen. 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 (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1).

Startdosering

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

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.

Pediatrische patiënten(6-16 jaar) met hypertensie

De aanbevolen startdosering is 2,5 mg eenmaal daags bij patiënten van 20 tot 50 kg, en 5 mg eenmaal

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

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

Hartfalen

Bij patiënten met symptomatisch hartfalen dient 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 glycerinetriëtraat 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 de 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. Patiënten die bij de start van de behandeling of gedurende de eerste 3 dagen na het infarct een lage systolische bloeddruk (120 mm Hg of minder) hebben, dienen een lage dosering van 2,5 mg oraal te krijgen (zie rubriek 4.4).

In geval van een verslechterde nierfunctie (creatinineklaring < 80 ml/min), dient de initiële dosering van 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).

Pediatrische patiënten

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

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

Ouderen

Bij klinische studies is geen leeftijdgerelateerde verandering van de werkzaamheid of het veiligheidsprofiel van het middel gevonden. Wanneer het ouder worden gepaard gaat met een achteruitgang van de nierfunctie, dienen de in tabel 1 gegeven richtlijnen in acht genomen te worden om de aanvangsdosis van Zestril vast te kunnen stellen. Daarna dient de dosering op geleide van de bloeddrukrespons te worden aangepast.

Patiënten met een niertransplantatie

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

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor een andere angiotensin convertende 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).
- Het gelijktijdig gebruik van Zestril 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 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 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 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 myocardinfarct

Behandeling met Zestril 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 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 arteriëstenose 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 de 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 bestaande 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 bestaande 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 proteïnurie 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 nierfunctie 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 zelden 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 te zorgen dat de symptomen compleet en blijvend zijn verdwenen voordat een patiënt wordt ontslagen.

Zelfs in die gevallen waarbij alleen een zwelling van de tong is opgetreden, zonder ademhalingsproblemen, kunnen patiënten een langdurige observatie nodig hebben wanneer de behandeling met antihistaminica en 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 meteen gestart te worden. Dit kan de toediening van adrenaline betekenen en/of het handhaven van een vrije luchtweg. De patiënt dient onder strikt medisch toezicht te staan totdat de symptomen compleet en blijvend zijn verdwenen.

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

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 mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Patiënten die gelijktijdig worden behandeld met mTOR-remmers (bijvoorbeeld sirolimus, everolimus, temsirolimus) kunnen een verhoogd risico lopen op angio-oedeem (bijvoorbeeld zwelling van de luchtwegen of tong, met of zonder ademhalingsstoornissen) (zie rubriek 4.5).

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 lipoproteïns (LDL-)afereze

Zelden hebben patiënten, die ACE-remmers kregen gedurende low-density lipoproteïns (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 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 zonder 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.

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

Er is bewijs dat bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut

nierfalen) toeneemt. Dubbele blokkade van RAAS door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren wordt daarom niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Als behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen onder supervisie van een specialist plaatsvinden en moeten de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd.

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

Ras

ACE-remmers veroorzaken vaker angio-oedeem bij negroïde patiënten dan bij niet-negroïde patiënten. Zoals andere ACE-remmers kan 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 (bijv. spironolacton, triamteren of amiloride), kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers gebruiken en patiënten die andere medicijnen gebruiken die in verband worden gebracht met de toename van het serumkalium (bijv. heparine, co-trimoxazol, ook bekend als trimethoprim/sulfamethoxazol). Wanneer gelijktijdig gebruik van bovengenoemde stoffen noodzakelijk is, wordt regelmatig controle van het serumkalium aanbevolen.

Diabetespatiënten

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

Lithium

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

Zwangerschap

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Antihypertensiva

Wanneer Zestril wordt gecombineerd met andere antihypertensiva (zoals glyceryltrinitraat, andere nitraten, of andere vasodilatoren) kunnen additieve bloeddrukdalingen optreden.

De gegevens uit klinische studies laten zien dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) bij het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten en aliskiren, in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel geneesmiddel dat op het RAAS werkt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

Geneesmiddelen die het risico op angio-oedeem kunnen vergroten

Gelijktijdige behandeling met ACE-remmers en ‘mammalian target of rapamycin’ (mTOR) remmers (bijvoorbeeld temsirolimus, sirolimus, everolimus), neutrale endopeptidase (NEP) remmers (bijvoorbeeld raccadotril) of weefselplasminogeenactivatoren kan het risico op angio-oedeem vergroten.

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 en andere geneesmiddelen die serumkaliumspiegels kunnen verhogen

Hoewel het serumkalium tijdens klinische studies meestal binnen de normale waarden bleef, is bij sommige patiënten hyperkaliëmie opgetreden. Het gebruik van kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica, kaliumbevattende zoutvervangingsmiddelen en andere geneesmiddelen die serumkaliumspiegels kunnen verhogen, kan met name bij patiënten met een verslechterde nierfunctie leiden tot een significante verhoging van het serumkalium. Indien van toepassing dient het serumkalium te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

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 geneesmiddelen (NSAIDs) inclusief acetylsalicylzuur ≥ 3 g/dag

Wanneer het gebruik van ACE-remmers wordt gecombineerd met het gebruik van NSAIDs (bijvoorbeeld acetylsalicylzuur in doseringen waarbij anti-inflammatoire effecten optreden, COX2-remmers en niet-selectieve NSAIDs) kan het antihypertensieve effect worden verzwakt. Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en NSAIDs kan, in het bijzonder bij patiënten met een gecompromitteerde nierfunctie leiden tot een verslechtering van de nierfunctie, inclusief mogelijk acuut nierfalen en een verhoging in het serumkalium. De effecten zijn gewoonlijk reversibel. De combinatie dient met de nodige voorzichtigheid te worden gebruikt, in het bijzonder bij ouderen. Patiënten dienen voldoende gehydrateerd te zijn en er moet worden overwogen om de nierfunctie te monitoren na aanvang van de combinatietherapie, met periodieke opvolging.

Goud

Nitritoïde reacties (symptomen van 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 anesthetische 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.

Co-trimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol)

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

Acetylsalicylzuur, trombolytica, bètablokkers, nitraten

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

4.6 Vruchtbaarheid, 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, oligohydramnïe, 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 ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100, < 1/10$), soms ($\geq 1/1.000, < 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

zelden: hemoglobineverlagingen, hematocrietverlagingen

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

Immuunsysteemaandoeningen

onbekend: anafylactische/anafylactoïde reactie

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

zeer zelden: hypoglykemie

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-, 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, artralgie/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

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

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

soms: impotentie
zelden: gynaecomastie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

soms: moeheid, zwakte

Onderzoeken

soms: verhogingen 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.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over een overdosering bij mensen. De verschijnselen, die geassocieerd worden met een overdosering met ACE-remmers kunnen hypotensie, circuloire shock, verstoring van de elektrolyten, nierfalen, hyperventilatie, tachycardie, palpitaties, 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 categorie: angiotensin convertend enzyme (ACE) remmers
ATC code: C09A A03

Werkingsmechanisme

Zestril is een peptidyl-dipeptidaseremmer. Het remt het angiotensin convertend enzyme (ACE) dat de omzetting van angiotensine I in de vasopressor angiotensine II katalyseert. Angiotensine II stimuleert

eveneens de aldosteronafscheiding 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.

Farmacodynamische effecten

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Het effect van 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 mediane follow-up periode van 46 maanden bij overlevende patiënten, veroorzaakt een hoge dosis Zestril een risicoverlaging van 12% in het gecombineerde eindpunt van 'all-cause' mortaliteit en all-cause hospitalisatie ($p = 0.002$) en een risicoverlaging van 8% in 'all-cause' mortaliteit en cardiovasculaire hospitalisatie ($p = 0.036$) vergeleken met een lage dosering. Risicoverlagingen voor all-cause mortaliteit (8%; $p = 0.128$) en cardiovasculaire mortaliteit (10%; $p = 0.073$) werden waargenomen. In een post-hoc analyse was het aantal hospitalisaties voor hartfalen verlaagd met 24% ($p = 0.002$) bij patiënten die met hoge doses 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 glyceryltrinitaat, 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 glyceryltrinitaat was niet significant, maar de combinatie Zestril en glyceryltrinitaat produceerde een significante risicoverlaging van mortaliteit van 17% in vergelijking met de controlegroep ($2p = 0.02$). In de subgroepen ouderen (leeftijd > 70 jaar) en vrouwen, vooraf gedefinieerd als patiënten met een hoog risico op mortaliteit, werd significant voordeel waargenomen voor een gecombineerd eindpunt van mortaliteit en hartfunctie. 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 glyceryltrinitaat 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 urinealbumine-uitscheiding 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 glykemische controle, zoals aangetoond door een tekort aan significant effect op de waarden van geglycosyleerd hemoglobine (HbA_{1c}).

Middelen die werken op het renine-angiotensinesysteem (RAS)

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

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

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

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

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

Pediatrische patiënten

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

Het farmacokinetische profiel van lisinopril is bestudeerd bij 29 pediatrische patiënten met hypertensie, in de leeftijd tussen 6 en 16 jaar, met GFR hoger dan 30 ml/min/1,73 m². 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

Ouderen 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 angiotensin 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

Mannitol
Calciumwaterstoffosfaatdihydraat
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 of Aluminium/PVC blisterverpakkingen van 14, 20, 28, 28x1, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 98, 100, 400, 500 stuks Aluminium/PVC-PVDC of Aluminium/PVC kalenderblisterverpakkingen van 14, 28, 42, 56, 84 en 98 stuks HDPE fles van 20, 30, 50, 100, 400 stuks
10 mg tabletten	Aluminium/PVC-PVDC of Aluminium/PVC-folie blisterverpakkingen van 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100, 400 stuks Aluminium/PVC-PVDC of Aluminium/PVC-folie kalenderblisterverpakkingen van 14, 28, 42, 56, 84 en 98 stuks HDPE fles van 20, 30, 50, 100, 400 stuks
20 mg tabletten	Aluminium/PVC-PVDC of Aluminium/PVC blisterverpakkingen van 14, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 56x1, 60, 84, 98, 100, 400, 500 stuks Aluminium/PVC-PVDC of Aluminium/PVC kalenderblisterverpakkingen van 14, 28, 42, 56, 84 en 98 stuks HDPE fles van 20, 30, 50, 100, 400 stuks
30 mg tabletten	Aluminium/PVC-folie blisterverpakkingen van 28, 30, 50, 98 stuks Aluminium/PVC-folie kalenderblisterverpakkingen van 28 en 98 stuks

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

AstraZeneca BV
Prinses Beatrixlaan 582
2595 BM Den Haag

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/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

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

Datum van laatste verlenging:

Zestril-5, -10, -20 en -30: 1 augustus 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.5, 4.8 en 7: 20 november 2017.

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (www.cbg-meb.nl).