

### **BIJLAGE III**

#### **GEWIJZIGDE SAMENVATTING VAN PRODUCTKENMERKEN VAN DE REFERENTIE LIDSTAAT**

**Nota: Deze samenvatting van productkenmerken was een bijlage van de Commissie beslissing van dit krachtens artikel 7(5) verwijzingsverzoek inzake Lisinopril Biochemie en verwante namen. De teksten waren geldig op dat moment.**

**Na de Commissie beslissing zullen de bevoegde autoriteiten van de lidstaten de product informatie aanpassen naargelang dit vereist is. Bijgevolg komt deze samenvatting van productkenmerken niet noodzakelijkerwijs overeen met de huidige tekst.**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

fantasiennaam 5  
fantasiennaam 10  
fantasiennaam 20

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een tablet bevat 5 mg respectievelijk 10 mg of 20 mg lisinopril als lisinopril dihydraat

Voor hulpstoffen, zie 6.1

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten

De 5 mg tabletten zijn wit, rond, ongecoat, plat met een diameter van 8 mm en een breukstreep op beide zijden.

De 10 mg tabletten zijn licht roze, rond, ongecoat, biconvex met een diameter van 7 mm en een breukstreep

De 20 mg tabletten zijn roze, rond, ongecoat, biconvex met een diameter van 9 mm en een breukstreep.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

#### Hypertensie

Lisinopril kan als monotherapie toegepast worden of gelijktijdig met andere klassen van antihypertensiva, zoals thiazide diuretica

Behandeling van hartfalen in combinatie met niet-kalium sparende diuretica, en indien noodzakelijk met digitalis.

Behandeling van een acuut myocardinfarct, binnen 24 uur na aanvang van het acuut myocardinfarct, in hemodynamisch stabiele patienten (systolische bloeddruk > 100 mmHg, serumcreatinine < 177 micromol/l (2.0 mg/10 mL) en proteinurie < 500 mg/24 uur).

Lisinopril dient te worden toegediend als aanvulling op de gebruikelijke, standaard behandeling van een myocardinfarct (nitraten, thrombolytica, acetylsalicyl zuur en  $\beta$  blokkers).

#### Renale complicaties bij diabetes mellitus

Behandeling van een nieraandoening bij hypertensieve patiënten met type 2 diabetes mellitus en beginnende nefropathie.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Waarschuwing:

Duidelijke hypotensie na de eerste dosis kan voorkomen bij patienten met een verhoogd risico (patienten met een volume en/of zout depletie, bijvoorbeeld na dialyse, overgeven, diarree, of bij gelijktijdige behandeling met diuretica, patienten met hartfalen, ernstige hypertensie of renovasculaire hypertensie). Indien mogelijk, dient de aandoening van patienten met zout en/of volumedepletie gecorrigeerd te worden voordat de behandeling wordt ingesteld, eventueel gebruik van diuretica dient

te worden gestopt, ofwel de dosis dient 2 à 3 dagen voor instelling van de behandeling met ACE-remmers te worden verlaagd; de behandeling dient te worden gestart met de laagste enkele dosis van 2,5 mg lisinopril, 's ochtends in te nemen.

Vanwege het verhoogd risico op ernstige acute hypotensie dient de patient onder strikt toezicht van een arts te staan, bij voorkeur in een ziekenhuis, gedurende de periode dat het verwachte maximale resultaat wordt verwacht na toediening van de eerste dosis (gewoonlijk 8 uur) en iedere keer wanneer de dosis van de ACE-remmer en/of het diureticum wordt verhoogd. Dit geldt ook voor patienten met angina pectoris of een cerebrovasculaire aandoening, bij wie een grote daling in bloeddruk een myocardinfarct of cerebrale thrombose kan veroorzaken.

Bij patienten die lijden aan maligne hypertensie of een ernstige hartkwaal dienen de behandeling en doseringsaanpassing in het ziekenhuis uitgevoerd te worden.

Tenzij anders voorgeschreven, worden de volgende doseringen aanbevolen:

#### Arteriële hypertensie

De aanbevolen aanvangsdosering is 's ochtends 5–10 mg. De dosering dient te worden getitreerd tot een maximale controle van de bloeddruk is bereikt. De periode tussen twee dosisverhogingen in dient tenminste 3 weken te zijn.

De gebruikelijke onderhoudsdosering is eenmaal daags 20 mg lisinopril, maar doseringen tot een maximum van eenmaal daags 80 mg kunnen ook toegepast worden.

Een lagere aanvangsdosering (2,5 mg lisinopril 's ochtends) is noodzakelijk bij een verminderde nierfunctie, hartfalen, bij patienten die stopzetting van diuretica niet tolereren, bij patienten met een volume en/of zout depletie (bijvoorbeeld na overgeven, diarree, of behandeling met diuretica), bij patienten met ernstige of renovasculaire hypertensie en bij ouderen.

#### Hartfalen

Lisinopril kan worden toegediend als aanvulling op een bestaande behandeling met diuretica en digitalis.

De aanvangsdosering is 2,5 mg 's ochtends. De onderhoudsdosering dient stapsgewijs te worden getitreerd, iedere keer met verhogingen van 2,5 mg. De verhoging van de dosis dient afhankelijk te zijn van de reactie van de patient op de behandeling. De periode tussen twee dosisverhogingen in dient tenminste 2 weken te zijn en bij voorkeur 4 weken. De gebruikelijke onderhoudsdosering is eenmaal daags 5-20 mg. De maximale dagelijkse dosis van 35 mg lisinopril dient niet te worden overschreden (zie waarschuwend mededeling hierboven).

#### Acuut myocardinfarct

Lisinopril dient te worden toegediend als aanvulling op een algemene standaardbehandeling van een myocardinfarct.

Behandeling met lisinopril kan binnen 24 uur nadat de symptomen zich voordoen worden ingesteld, op voorwaarde dat de patient hemodynamisch stabiel is. De aanvangsdosering is 5 mg lisinopril, gevolgd door 5 mg na 24 uur, 10 mg na 48 uur en vervolgens 10 mg eenmaal daags. Patienten met een lage systolische bloeddruk (120 mmHg of lager) aan het begin van de behandeling of gedurende de eerste 3 dagen na het infarct, dienen te worden behandeld met een lagere dosis - 2,5 mg (zie rubriek 4.4). In geval van hypotensie (systolische bloeddruk lager dan 100 mmHg), kan een dagelijkse onderhoudsdosering van maximaal 5 mg worden toegediend, mogelijk verlaagd tot 2,5 mg. Indien de hypotensie aanhoudt (systolische bloeddruk lager dan 90 mmHg gedurende meer dan 1 uur) ondanks dat de dagelijkse dosis lisinopril verlaagd is naar 2,5 mg, dient lisinopril te worden stopgezet.

De behandeling dient gedurende 6 weken te worden voortgezet. De laagste onderhoudsdosering is dagelijks 5 mg lisinopril. Patienten met symptomen van hartfalen dienen de behandeling voort te zetten (zie rubriek 4.4)

Lisinopril kan gecombineerd worden met intraveneuze of transdermale toediening van nitroglycerine.

#### Renale complicaties bij diabetes mellitus

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

#### Dosering bij milde nierfunctiestoornis

Bij een creatinine klaring van 30 – 70 ml/min., en bij oudere patiënten (ouder dan 65 jaar):

De aanvangsdosering is 2,5 mg lisinopril 's ochtends. De gebruikelijke onderhoudsdosering is dagelijks 5 tot 10 mg lisinopril, afhankelijk van de reactie van de bloeddruk. De maximale dagelijkse dosering van 20 mg lisinopril dient niet te worden overschreden.

Het wordt aanbevolen 2 tot 3 dagen voor aanvang van de therapie met lisinopril, het gebruik van diuretica te staken. De mogelijkheid van hypotensieve effecten van lisinopril kunnen geminimaliseerd worden door of het gebruik van het diureticum te staken of door zoutinname te verhogen voor aanvang van de behandeling met lisinopril.

Lisinopril kan onafhankelijk van voedsel worden ingenomen, maar dient wel met voldoende vocht te worden ingenomen. Lisinopril dient slechts eenmaal daags te worden ingenomen.

#### Kinderen

De werkzaamheid en veiligheid bij kinderen is niet vastgesteld. Daarom wordt het gebruik bij kinderen niet aanbevolen.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor lisinopril, de overige bestanddelen of andere ACE-remmers
- Voorgeschiedenis van angioneurotisch oedeem die in verband staat met het gebruik van ACE-remmers, erfelijk of idiopatisch angioneurotisch oedeem (zie rubriek 4.4)
- Hemodynamisch relevante aorta stenose of stenose van demitraliskleppen of hypertrofe cardiomyopathie
- Systolische bloeddruk  $\leq 100$  mmHg voor aanvang van de behandeling met lisinopril
- Zwangerschap of lactatie (zie rubriek 4.6)
- Bij gelijktijdig gebruik van lisinopril en hoog permeabele membranen van poly(acrylnitril, natrium-2-methylallyl-sulfonaat) (bijvoorbeeld AN69) voor nooddialyse, bestaat er een risico op anafylactische reacties (overgevoelighedsreacties die uitmonden in shock). Deze combinatie dient daarom vermeden te worden ofwel door andere middelen dan ACE-remmers te gebruiken voor de behandeling van hypertensie en/of hartfalen, ofwel door andere dialysemembranen te gebruiken (zie rubriek 4.4)
- Cardiogene shock
- Ernstige nierstoornis (creatinine klaring  $< 30$  ml/min.)
- Hemodynamisch instabiele patiënten na een acuut myocardinfarct.

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

Behandeling met lisinopril moet worden ingesteld in het ziekenhuis bij patiënten die hoge of herhaalde doseringen diuretica ( $> 80$  mg furosemide) krijgen, bij patiënten met hypovolemie, hyponatriemie (serum natrium  $< 130$  mmol/l), reeds aanwezige hypotensie, instabiel hartfalen, nierstoornis, of bij patiënten die behandeld worden met hoge doseringen vasodilatoren, alsook bij patiënten die 70 jaar of ouder zijn.

#### Hypotensie

Lisinopril kan een substantiele daling van de bloeddruk veroorzaken, met name na de eerste dosis. Symptomatische hypotensie wordt zelden waargenomen bij patiënten met ongecompliceerde

hypertensie, maar komt vaker voor bij patienten die lijden aan volume depletie als gevolg van behandeling met diuretica, zoutarm dieet, dialyse, diarree of overgeven.

Symptomatische hypotensie wordt voornamelijk waargenomen bij patienten met ernstig hartfalen, met of zonder daarmee gepaard gaande nierinsufficiëntie. Dit is meer waarschijnlijk bij patienten die worden behandeld met hoge dosis lisdiuretica, of bij patienten die lijden aan hyponatriemie of een verminderde nierfunctie. Bij deze patienten dient de behandeling te worden ingesteld onder streng medisch toezicht, bij voorkeur in een ziekenhuis, met lage doseringen, zorgvuldige titratie van de dosis en gelijktijdige controle van de nierfunctie en serum kalium spiegels. Indien mogelijk, dient de behandeling met diuretica tijdelijk te worden stopgezet. Hetzelfde geldt voor patienten met ischemische hartkwalen of cerebrovasculaire aandoeningen, waarbij een substantiele daling van de bloeddruk, een myocardiinfarct of een cerebrovasculair accident kan veroorzaken.

In geval van hypotensie dient de patient in een horizontale positie te worden geplaatst. Indien nodig, dient vocht te worden toegediend, in de vorm van een intraveneuze fysiologisch zout oplossing. Atropine kan noodzakelijk zijn bij de behandeling van een hiermee gepaard gaande bradycardie. Hypotensie die wordt veroorzaakt door de aanvangsdosis sluit een verdere zorgvuldige dosis-titratie van het middel niet uit, na effectieve behandeling van de hypotensie.

Indien een niet-acute hypotensie bij patienten met hartfalen symptomatisch wordt, kan een verlaging van de dosering en/of stopzetting van de behandeling met diuretica en/of lisinopril noodzakelijk zijn.

Indien mogelijk dient de behandeling met diuretica 2 a 3 dagen voor aanvang van de behandeling met lisinopril, te worden stopgezet.

#### Hypotensie bij acuut myocardiinfarct

De behandeling met lisinopril mag niet worden ingesteld bij patienten met een acuut myocardiinfarct, indien er risico bestaat op verdere, ernstige hemodynamische exacerbatie na behandeling met vasodilatoren. Dit geldt voor patienten met een systolische bloeddruk van 100 mmHg of lager of met een cardiogene shock. De onderhoudsdosering dient te worden gereduceerd naar 5 mg of tijdelijk naar 2,5 mg, bij een systolische bloeddruk van 100 mmHg of minder. Behandeling met lisinopril van patienten met een acuut myocardiinfarct kan ernstige hypotensie veroorzaken.

Bij aanhoudende hypotensie (systolische bloeddruk van < 90 mmHg gedurende langer dan 1 uur) dient het gebruik van lisinopril stopgezet te worden.

Patienten met een ernstig verminderde hartfunctie na een acute hartaanval dienen alleen lisinopril te krijgen indien ze hemodynamisch stabiel zijn.

#### Renovasculaire hypertensie /stenose van de arteria renalis

Er bestaat een verhoogd risico op ernstige hypotensie en een verminderde nierfunctie wanneer lisinopril wordt gebruikt bij patienten met renovasculaire hypertensie en reeds aanwezige bilaterale of unilaterale stenose van de arteriae renales.

Behandeling met diuretica kan hier aan bijdragen. Verlies van de nierfunctie kan zich voordoen met slechts kleine veranderingen in de serumcreatinine, zelfs bij patienten met unilaterale stenose van de arteria renalis. De behandeling van deze patienten dient onder streng toezicht van een arts in het ziekenhuis te worden ingesteld, met lage doseringen en zorgvuldige titratie van de dosis. Behandeling met diuretica dient te worden gestaakt en de nierfunctie dient te worden gecontroleerd gedurende de eerste week van de behandeling.

#### Verminderde nierfunctie

Lisinopril is gecontra-indiceerd bij patienten met een ernstig verminderde nierfunctie (creatinine klaring < 30 ml/min.) (zie rubriek 4.3). Lisinopril dient met de nodige voorzichtigheid te worden gebruikt bij patienten met een nierinsufficiëntie, voor wie lagere of minder frequente doseringen nodig mogen blijken te zijn (zie rubriek 4.2). Veranderingen in de nierfunctie kunnen verwacht worden bij

hiervoor gevoelige patiënten door remming van het RAAS. In deze gevallen dient de nierfunctie strikt gecontroleerd te worden zoals bij patiënten met een verminderde nierfunctie nodig wordt geacht. Een verminderde nierfunctie die in verband staat met gebruik van lisinopril wordt voornamelijk waargenomen bij patiënten met een ernstige hartaandoening of met een onderliggende nieraandoening, waaronder stenose van de arteria renalis. Nierfalen dat in verband staat met het gebruik van lisinopril is normaal gesproken reversibel indien het onmiddellijk wordt ontdekt en op de juiste wijze wordt behandeld.

Bij sommige patiënten die geen duidelijk reeds aanwezige nieraandoening hadden, zijn verhogingen van serumureum en serum-creatinine waargenomen bij toediening van lisinopril in combinatie met een diureticum. Een veralging van de dosering van lisinopril en/of stopzetting van het gebruik van het diureticum kan noodzakelijk zijn.

Bij een acuut myocardinfarct dient de behandeling met lisinopril niet te worden ingesteld bij patiënten die tekenen vertonen van een verminderde nierfunctie, te definiëren als een serum-creatinine concentratie van  $\geq 177$  micromol/l (2,0 mg/10 ml) en/of proteïnurie van meer dan 500 mg/24 uur. Indien de verminderde nierfunctie zich ontwikkelt gedurende de behandeling met lisinopril (serum creatinine klaring  $< 30$  ml/min. of een verdubbeling van de waarden van vóór de behandeling), dient het gebruik van lisinopril gestaakt te worden.

Er is geen ervaring met het gebruik van lisinopril bij patiënten die een niertransplantatie hebben ondergaan. Behandeling met lisinopril wordt daarom niet aanbevolen.

#### Hemodialyse

Bij gelijktijdig gebruik van lisinopril en hoog-permeabele membranen van poly(acrylnitril, natrium-2-methylallyl-sulfonaat) (bijv. AN69) gedurende een nooddialyse of hemofiltratie, bestaat het risico dat zich anafylactische reacties voordoen zoals zwelling van het gezicht, blozen, hypotensie en dyspnoe binnen een paar minuten na aanvang van de hemodialyse. Het wordt aanbevolen gebruik te maken van alternatieve dialysemembranen of alternatieve anti-hypertensieve middelen ter behandeling van hypertensie of hartfalen (zie rubriek 4.3).

#### Hyperkaliëmie

Hyperkaliëmie kan zich gedurende de behandeling met lisinopril voordoen, met name bij patiënten met nierinsufficiëntie en/of een hartaandoening. Kaliumsupplementen of kaliumsparende diuretica worden over het algemeen niet aanbevolen vanwege het feit dat ze een significante verhoging van het serumkalium kunnen veroorzaken.

Wanneer gelijktijdig gebruik van kaliumsupplementen of kaliumsparende diuretica noodzakelijk geacht wordt, dient het serum kalium frequent gecontroleerd te worden.

#### Primair hyperaldosteronisme

Patiënten met primair hyperaldosteronisme reageren over het algemeen niet op anti-hypertensieve middelen met een remmende werking op het renine-angiotensine-systeem. Het gebruik van lisinopril wordt daarom niet aangeraden.

#### Proteïnurie

In zeldzame gevallen kan zich proteïnurie voordoen, met name bij patiënten met een verminderde nierfunctie, of bij patiënten die een relatief hoge dosering lisinopril krijgen. Lisinopril dient alleen toegediend te worden na een kritische evaluatie van de risico's/voordelen van behandeling van patiënten met een klinisch relevante proteïnurie (meer dan 1 g/dag); de klinische parameters als ook de laboratorium parameters dienen regelmatig gecontroleerd te worden.

#### Ouderen

Sommige ouderen kunnen heviger reageren op een ACE-remmer dan jongere patiënten. Een lage aanvangsdosis wordt aanbevolen (2,5 mg lisinopril) alsmede controle van de bloeddruk, evaluatie van

de nierfunctie en/of representatieve laboratorium parameters gedurende de eerste fase van de behandeling.

#### LDL-lipidische aferese/desensitisatie

Het gebruik van een ACE-remmer gedurende LDL(low density lipoprotein)-aferese met dextraansulfaat kan levensbedreigende anafylactische reacties veroorzaken.

Levensbedreigende anafylactische reacties (bijv. bloeddrukdaling, dyspnoe, overgeven, allergische huidreacties) kunnen ook voorkomen wanneer lisinopril tijdens een desensitisatiebehandeling voor insectengif (bijv. bijen- of wespensteek) wordt toegediend.

Indien LDL-aferese of een desensitisatiebehandeling voor insectengif noodzakelijk is, dient voor de behandeling van hypertensie of hartfalen lisinopril tijdelijk vervangen te worden door een andere middel (niet ACE-remmer).

#### Angioneurotisch oedeem (zie rubriek 4.3)

Angioneurotisch oedeem van het gezicht, de extremiteiten, de lippen, slijmvliezen, tong, glottis en/of larynx kan voorkomen gedurende de eerste weken van de behandeling bij patiënten die met ACE-remmers behandeld werden, inclusief lisinopril. In zeldzame gevallen kan zich echter ernstig angio oedeem ontwikkelen na langdurige behandeling met ACE-remmers. In dergelijke gevallen dient het gebruik van lisinopril onmiddellijk stopgezet te worden en vervangen te worden door een middel van een andere klasse.

In gevallen waarbij de zwelling zich beperkt tot het gezicht en de lippen, gaat de aandoening gewoonlijk zonder behandeling weer over. Met antihistaminica kan echter geprobeerd worden de symptomen te verzachten.

Patiënten die eerder hebben geleden aan angioneurotisch oedeem los van een behandeling met ACE-remmers, lopen een verhoogd risico op de ontwikkeling van angioneurotisch oedeem na inname van een ACE-remmer. Angioneurotisch oedeem van de tong, glottis en/of larynx kunnen de dood als gevolg hebben. Een noodbehandeling dient te worden ingesteld, bevattende, maar niet gelimiteerd tot: onmiddellijke subcutane injectie van 0,3 tot 0,5 mg adrenaline epinefrine oplossing 1:1000 of langzame intraveneuze toediening van 1 mg/ml adrenaline (pas op voor klonteringen en verdunnings instructies), onder meting door ECG en meting van de bloeddruk. Opname in het ziekenhuis van patiënten is noodzakelijk. Voordat de patiënt wordt ontslagen dienen relevante controles te worden uitgevoerd gedurende een periode van minimaal 12 tot 24 uur om met zekerheid te kunnen vaststellen dat de symptomen volledig zijn verdwenen.

Patienten van het negroide ras hebben een hoger risico op angio oedeem bij het gebruik van ACE-remmers dan blanke patienten.

#### Aorta stenose/myocardiale hypertrofie

Voorzichtigheid is geboden wanneer ACE-remmers worden gebruikt bij patiënten met een obstructie in het uitgangstraject van de linker ventrikel. Lisinopril is gecontra-indiceerd indien de hypertrofie hemodynamisch relevant is.

#### Neutropenie/agranulocytose

Het risico op neutropenie is dosis en type- gerelateerd en is afhankelijk van de klinische toestand van de patient. Het wordt zelden waargenomen bij patiënten met ongecompliceerde hypertensie maar het is meer algemeen bij patiënten met een verminderde nierfunctie, met name wanneer deze gepaard gaat met een collageen vasculaire stoornis (bijv. systemische lupus erythematodes of scleroderma) of gelijktijdige behandeling met immunosuppressiva. De witte bloedcellen van deze patiënten dienen regelmatig gecontroleerd te worden.

Neutropenie en agranulocytose verdwijnen na stopzetting van de behandeling met ACE-remmers.

### Hoest

Hoest is gerapporteerd gedurende behandeling met ACE-remmers. De hoest is doorgaans droog en niet-productief en verdwijnt na stopzetting van de behandeling.

### Operatie/Anaesthesie

Lisinopril kan hypotensie of zelfs een hypotensieve shock veroorzaken bij patienten die een grote operatie moeten ondergaan of tijdens anaesthesie doordat het de werking van andere potentiële hypotensiva versterkt. Deze hypotensie kan gecorrigeerd worden door volume-expansie (zie rubriek 4.5). De behandeling met lisinopril dient de dag voor de operatie gestopt te worden.

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

### Diuretica

Wanneer een diureticum toegediend worden tezamen met lisinopril is het antihypertensieve effect gewoonlijk additief.

Patiënten die al met diuretica behandeld worden en met name patienten met een volume en/of zout depletie, kunnen last krijgen van een excessieve daling van de bloeddruk na aanvang van de behandeling met lisinopril. Het risico op symptomatische hypotensie gedurende de behandeling met lisinopril kan worden geminimaliseerd door stopzetting van diuretica vóór aanvang van de behandeling met lisinopril (zie rubriek 4.2 en 4.4), door toename van het volume of inname van zout en door de therapie te starten met een lagere dosis van de ACE remmer. Verdere verhoging van de dosis dient met voorzichtigheid te gebeuren.

### Kaliumsparende diuretica en kaliumsupplement

Kaliumsparende diuretica kunnen een aanvullende toename in kalium veroorzaken, met name bij een verminderde nierfunctie. ACE-remmers versterken het door diuretica veroorzaakte verlies van kalium. Toediening van kaliumsparende diuretica (zoals bijv. spironolacton, triamteren of amiloride), een kaliumsupplement of zoutvervangende middelen die kalium bevatten, kunnen een significante verhoging van het serumkalium veroorzaken. Indien gelijktijdige behandeling met lisinopril en de hierboven genoemde middelen noodzakelijk wordt geacht vanwege aangetoonde hypokaliëmie, dan dienen zij met de nodige voorzichtigheid toegediend te worden, onder frequente controle van het serumkalium.

### Natriumchloride

Vermindert de daling van bloeddruk en de symptomen van hartfalen en versterkt hierdoor het effect van lisinopril.

### Antihypertensiva

Versterkt het hypotensieve effect van lisinopril.

### Analgetica en anti-inflammatoire middelen (bijv. acetylsalicylzuur, indometacine)

Kunnen het antihypertensieve effect van lisinopril verminderen.

### Lithium

Gelijktijdige toediening van ACE-remmers en lithium kan de lithiumexcretie verminderen. Wanneer lithiumzouten toegediend gaan worden dienen daarom dienen de serum lithium spiegels nauwlettend gecontroleerd te worden. Indien nodig, moet de dosering worden aangepast.

### Alcohol

ACE-remmers versterken het effect van alcohol. Alcohol versterkt het antihypertensieve effect van ACE-remmers.

### Anaesthetica/narcotica/hypnotica



ACE remmers kunnen het hypotensieve effect van bepaalde anaesthetica vergroten. (de anaesthesist dient te worden geïnformeerd over de lisinopril behandeling).

#### Sympaticomimetica

Kunnen het antihypertensieve effect van ACE-remmers verminderen. Patientten dienen zorgvuldig gecontroleerd te worden zodat het gewenste effect bereikt wordt.

Het risico op leukopenie is toegenomen bij gelijktijdige behandeling met allopurinol, cytostatica of immunosuppressiva, systemische corticoiden of procainamide.

#### Orale antidiabetica (bijv. sulfonylureum/biguaniden, insuline)

ACE-remmers kunnen het hypoglykemische effect van antidiabetica versterken, met name gedurende de eerste weken van de gecombineerde behandeling.

#### Antacida

Kunnen de biobeschikbaarheid van ACE-remmers verminderen.

#### NSAIDs

Toediening van een NSAID kan het antihyperstensieve effect van lisinopril verminderen. Lisinopril veroorzaakt een additief effect op de toename in serum kalium, en de nierfunctie kan verminderen. Deze effecten zijn in principe reversibel, en komen met name voor bij patientten met gecorrigeerde nierfunctie.

### **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

Zwangerschap : lisinopril is gecontra-indiceerd gedurende de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Er zijn geen relevante en goed onderlegde studies uitgevoerd bij mensen. ACE-remmers passeren de placenta en kunnen bij toediening aan zwangere vrouwen foetale en neonatale aandoeningen en dood veroorzaken.

Blootstelling van de vrucht aan ACE-remmers gedurende het tweede en derde trimester kan neonatale hypotensie, nierfalen, misvormingen van het gezicht of de schedel en/of dood veroorzaken. Oligohydrannie bij de moeder is gerapporteerd, zich uitend in een verminderde nierfunctie bij de foetus. Contracturen van de ledematen, misvormingen van de schedel, hypoplastische longontwikkeling en intra-uteriene groeivertraging zijn in samenhang met oligohydrannie gebracht.

Bij pas-geborenen die als vrucht zijn blootgesteld aan ACE-remmers dienen hypotensie, oligurie en hyperkaliëmie nauwlettend in de gaten te worden gehouden. In geval van oligurie dient een behandeling voor bloeddruk en nierdoorstroming te worden uitgevoerd.

Intra-uteriene groeivertraging, vroegtijdige geboorte, open ductus arteriosus en foetale dood zijn gerapporteerd maar het is niet duidelijk of dit door ACE-remming dan wel een onderliggende ziekte van de moeder wordt veroorzaakt.

Het is niet bekend of er een schadelijk effect op de foetus optreedt, indien blootstelling aan ACE-remmers zich tot het eerste trimester beperkt. Vrouwen die tijdens de behandeling met ACE-remmers zwanger worden dienen geïnformeerd te worden omtrent de mogelijke risico's voor de foetus.

Lactatie : ACE-remmers worden uitgescheiden in moedermelk. Het effect op kinderen die borstvoeding krijgen is niet onderzocht. Borstvoeding wordt niet aanbevolen wanneer de moeder wordt behandeld met ACE-remmers.

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

Er is geen onderzoek verricht naar het effect op de rijvaardigheid. Bij het autorijden of bedienen van machines moet er rekening mee gehouden worden dat duizeligheid en vermoeidheid kunnen optreden.

## 4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen gedurende de behandeling met lisinopril en andere ACE-remmers

### Cardiovasculair systeem

Aan het begin van de behandeling of bij een verhoging van de dosis lisinopril en/of diuretica, kan soms hypotensie optreden. Dit is met name waargenomen bij patiënten die een verhoogd risico lopen, d.w.z. patiënten met zout- of volumedepletie na een behandeling met diuretica, met hartfalen en ernstige of renale hypertensie.

Symptomen zoals duizeligheid, gevoel van vermoeidheid, verstoord gezichtsvermogen, zelden gepaard gaande met bewusteloosheid (syncope), kunnen optreden.

Op zichzelf staande gevallen van tachycardie, palpaties, hartritmestoornissen, pijn op de borst, angina pectoris, myocardinfarct, voorbijgaande ischemische aanvallen (TIA) en beroertes zijn gemeld na gebruik van ACE-remmers, in combinatie met een enorme daling van de bloeddruk.

Indien lisinopril wordt toegediend aan patiënten met een acuut myocardinfarct kunnen een AV-blok van de tweede of derde graad en/of ernstige hypotensie en/of nierfalen, en in zeldzame gevallen cardiogene shock, soms voorkomen – voornamelijk binnen de eerste 24 uur.

### Nieren

Nierinsufficiëntie kan optreden of kan worden verergerd. Enkele gevallen van acuut nierfalen zijn gerapporteerd. Proteïnurie, gedeeltelijk met gelijktijdige afname van de nierfunctie, is waargenomen.

### Ademhalingssysteem

In sommige gevallen kunnen droge hoest, zere keel, heesheid en bronchitis optreden en in zeldzame gevallen dyspnoe, sinusitis, rhinitis, bronchospasmen/asthma, longinfiltratie, stomatitis, glossitis en droge mond.

In individuele gevallen heeft een fatale obstructie van het bovenste gedeelte van de luchtwegen zich voorgedaan, als gevolg van angioneurotisch oedeem (zie rubriek 4.4).

Op zichzelf staande gevallen van allergische alveolitis (eosinofiele pneumonie) houden verband met lisinopril therapie.

### Maagdarm kanaal/lever

Incidenteel misselijkheid, maagpijn en dyspepsie, in zeldzame gevallen kunnen overgeven, diarree, obstipatie en gebrek aan eetlust voorkomen.

ACE-remmers kunnen in zeldzame gevallen een syndroom van geelzucht, plotselinge ernstige hepatische necrose en dood veroorzaken. De werking van dit syndroom is niet bekend. Indien geelzucht zich ontwikkelt gedurende de behandeling met ACE-remmers, dient de behandeling gestopt te worden en de patiënt dient te worden onderzocht door een arts.

Individuele gevallen van leverfalen, hepatitis, verminderde leverfunctie, pancreatitis en ileus zijn beschreven.

### Huid, vaten

Incidentele allergische huidreacties zoals uitslag, in zeldzame gevallen pruritus, urticaria en angioneurotisch oedeem van het gezicht, lippen en/of ledematen, kunnen voorkomen.

Tot de op zichzelf staande gevallen van ernstige huidreacties behoort pemphigus, erytheem, exfoliatieve dermatitis, Steven-Johnson's syndroom en toxische epidermale necrolyse.

Huidreacties kunnen gepaard gaan met koorts, myalgie, artralgie, vasculitis, eosinofilie, leukocytose en/of positieve ANA. Indien ernstige huidreacties worden vermoed, dient de verantwoordelijke arts onmiddellijk geconsulteerd te worden en dient de behandeling met lisinopril te worden gestaakt.

Individuele gevallen van psoriasis zoals huidveranderingen, fotosensibiliteit, blozen, neiging tot zweten, alopecia, onycholyse en verergering van het syndroom van Raynaud zijn beschreven.

### Zenuwstelsel

Incidenteel hoofdpijn en moeheid. In zeldzame gevallen slaperigheid, depressies, slaapstoornissen, impotentie, perifere neuropathie met paresthesie, verstoring van het evenwichtsgevoel, spierkrampen, zenuwachtigheid, verwarring, tinnitus, vertroebeld zicht, smaakstoornissen en tijdelijk verlies van smaak.

### Laboratorium parameters (bloed, urine)

Incidentele vermindering van het hemoglobine, de hematocriet en het aantal witte bloedcellen en bloedplaatjes kan zich voordoen. In zeldzame gevallen kan anemie, trombocytopenie, neutropenie en eosinofilie voorkomen.

In op zichzelf staande gevallen van agranulocytose en pancytopenie, met name bij patiënten met een verminderde nierfunctie, collageen aandoeningen of in combinatie met een behandeling met allopurinol, procainamide of bepaalde immunosuppressiva, zijn waargenomen.

Gezamenlijk gevallen van hemolytische anemie bij patiënten met congenitaal verlies van het enzym glucose-6-fosfaat-dehydrogenase (G6-PD) zijn gerapporteerd.

Bij patiënten met nierinsufficiëntie, ernstig hartfalen en renovasculaire hypertensie, een toename in serumcreatinine, serumureum en serumkalium of een verlaging van de concentratie serumnatrium, kunnen in zeldzame gevallen voorkomen. Bij diabetici is hyperkaliëmie waargenomen.

Proteïnurie kan in specifieke gevallen toenemen (zie rubriek 4.4).

Op zichzelf staande gevallen van toename van leverenzymen en serumbilirubine zijn waargenomen

### Bijzonderheden

De hierboven genoemde laboratorium parameters dienen te worden gecontroleerd vóór aanvang van de behandeling met lisinopril en met regelmaat gedurende de behandeling.

Het meten van serumelektrolyten en serumcreatinine als ook een volledig onderzoek van het bloedbeeld dienen te worden uitgevoerd, met name in de eerste fase van de behandeling en bij patiënten die een verhoogd risico lopen (patiënten met nierinsufficiëntie met collageen aandoening) en in geval van gelijktijdige behandeling met immunosuppressiva of cytostatica, allopurinol en procainamide.

Indien patiënten die behandeld worden met lisinopril, symptomen van koorts vertonen, opgezwollen lymfeklieren en/of zere keel, dient zo snel mogelijk een onderzoek naar de witte bloedlichaampjes te worden uitgevoerd.

## **4.9 Overdosering**

Er zijn geen gegevens bekend met betrekking tot overdosering bij mensen. Het meest voor de hand liggende fenomeen bij overdosering zou hypotensie zijn, waartegen de gebruikelijke behandeling zou zijn infusie van een standaard zoutoplossing. Lisinopril kan worden verwijderd uit het bloed door middel van hemodialyse.

Na inname van een overdosis dient de patiënt nauwlettend te worden gecontroleerd, bij voorkeur op de intensive care afdeling van een ziekenhuis. Serumelektrolyten en serumcreatinine dienen regelmatig gecontroleerd te worden. Voorzorgsmaatregelen dienen te worden genomen tegen absorptie, zoals leegpompen van de maag, toediening van adsorberende middelen en natriumsulfaat binnen 30 minuten na inname van de overdosis en versnelde eliminatie, indien de overdosis kort geleden is ingenomen.

Indien hypotensie optreedt dient de patiënt in de shock-positie geplaatst te worden en met spoed intraveneuze zout- en volumesupplementen te worden gegeven. Behandeling met angiotensine II dient te worden overwogen. Bradycardie dient te worden behandeld met atropine. Het gebruik van een pace-maker kan worden overwogen. ACE-remmers kunnen worden verwijderd uit de bloedcirculatie door middel van hemodialyse. Het gebruik van sterk doorlatende polyacrylnitril membranen dient te worden vermeden.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische groep: C 09 AA 03

Lisinopril remt het angiotensine converterende enzym (ACE). Dit enzym is een peptidyl-dipeptidase die de conversie katalyseert van angiotensine I naar angiotensine II, een vaatvernauwende peptide. Remming van ACE resulteert in een verminderde plasma-angiotensine II concentratie, hetgeen resulteert in een verhoogde plasma renine activiteit (vanwege de verwijdering van de negatieve feedback van de renine vrijgifte) en een verminderde aldosteron uitscheiding.

ACE is identiek aan kininase II. Lisinopril kan daarom ook de afbraak van bradykinine blokkeren, een peptide met krachtige vasodepressieve werking. Tot op welke hoogte dit belangrijk is voor het therapeutisch effect van lisinopril is nog niet opgehelderd.

Hoewel gedacht wordt dat het mechanisme waarmee lisinopril de bloeddruk verlaagt voornamelijk bestaat uit onderdrukking van het renine-angiotensine-aldosteron systeem, is het aangetoond dat lisinopril ook een antihypertensief effect heeft bij patiënten met een laag-renine hypertensie.

### **5.2 Farmacokinetische gegevens**

Uit metingen van de urine-excretie in klinische studies blijkt dat de gemiddelde geabsorbeerde fractie ongeveer 29% is (22-50%), met een variatie tussen patienten van 6 -60% bij alle geteste doseringen (5- 80 mg).

De maximale plasmaconcentratie werd bereikt binnen ongeveer 7 uur na orale toediening. De absorptie van lisinopril wordt niet beïnvloed door de aanwezigheid van voedsel in het maagdarmkanaal.

Lisinopril wordt niet gemetaboliseerd and de geabsorbeerde hoeveelheid wordt volledig en onveranderd in de urine uitgescheiden. Na herhaalde doses lisinopril bedroeg de effectieve halfwaardetijd van lisinopril 12,6 uur.

Het grootste gedeelte van lisinopril wordt uitgescheiden gedurende de eerdere fase, waarin niet wordt bijgedragen aan de accumulatie van het middel. Deze terminale fase representeert waarschijnlijk een verzadigde binding aan ACE en is niet dosisproportioneel. Lisinopril bindt zich niet aan andere plasmaproteïnen.

Echter, bij patienten met een acuut myocard infarct duurde het enigszins langer voordat de piekplasma concentraties bereikt werden.

Een verminderde nierfunctie reduceert de uitscheiding van lisinopril door de nieren. Aanpassing van de dosis wordt aanbevolen bij patienten met een creatinine klaring van < 70 ml/min (zie 4.2)

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

In dierstudies is aangetoond dat lisinopril effecten veroorzaakt die gerelateerd zijn aan de farmacologische klasse an lisinopril; hogere doseringen veroorzaken degeneratie van de renale tubulus. Er zijn geen teratogene effecten waargenomen. Inmuizen en konijnen kan fetotoxiciteit geïnduceerd worden da gerelateerd is aan het farmacologische effect van het middel. Er is niet aangetoond dat lisinopril een mutageen effect heeft en carcinogeniciteitsonderzoeken, hebben geen nadelige effecten aangetoond.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Mannitol, calcium hydrogen phosphate dihydraat, gepregelatineerd mais zetmeel, croscarmellose natrium, magnesium stearaat, Pigment Blend PB-24823 (gepregelatineerd maiszetmeel, ijzeroxide rood, ijzeroxide zwart en ijzeroxide geel (E 172) (alleen 10 mg tabletten) en Pigment Blend PB 24824 (gepregelatineerd maiszetmeel, ijzeroxide rood, ijzeroxide zwart en ijzeroxide geel (E 172) (alleen 20 mg tabletten).

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet bekend

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

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

5 mg: niet bewaren boven 25°C  
10 en 20 mg: geen specifieke bewaartemperatuur

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

PVC/aluminium blisters en/of PP-flacon met een droogmiddel  
verpakkingsgroottes:  
5 mg tabletten: 14, 28, 30, 56, 60, 98, 100, 100x1, 250 en 500 tabletten  
10 mg tabletten: 28, 30, 100, 100x1 en 250 tabletten  
20 mg tabletten: 14, 28, 30, 56, 98, 100, 100x1, 250 en 500 tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgroottes worden in de handel gebracht.

### **6.6 Instructies voor gebruik en verwerking**

Geen

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

<In te vullen zoals van toepassing>

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

<In te vullen zoals van toepassing>

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

<In te vullen zoals van toepassing>

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

<In te vullen zoals van toepassing>