

BIJLAGE I

**LIJST VAN NAMEN, FARMACEUTISCHE VORMEN,
STERKTES VAN HET GENEESMIDDEL, TOEDIENINGSWEGEN,
HOUDERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN,
VERPAKKINGEN EN VERPAKKINGSGROOTTEN IN DE LIDSTATEN**

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienamen</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>	<u>Verpakking</u>	<u>Verpakkings- grootten</u>
Oostenrijk	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Vienna Oostenrijk	Acemin	2.5 mg	Tabletten	Oraal gebruik	AL/PVC doordrukstrips	28
Oostenrijk	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Vienna Oostenrijk	Acemin	5 mg	Tabletten	Oraal gebruik	AL/PVC doordrukstrips	28
Oostenrijk	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Vienna Oostenrijk	Acemin	10 mg	Tabletten	Oraal gebruik	AL/PVC doordrukstrips	28
Oostenrijk	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Vienna Oostenrijk	Acemin	20 mg	Tabletten	Oraal gebruik	AL/PVC doordrukstrips	28
Oostenrijk	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Vienna Oostenrijk	Acemin	30 mg	Tabletten	Oraal gebruik	AL/PVC doordrukstrips	28

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienamen</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>	<u>Verpakking</u>	<u>Verpakkings- grootten</u>
	Oostenrijk						
België	NV Astra-Zeneca SA Rue Egide Van Ophem straat,110 B-1180 Brussels België	Zestril	5 mg	Tabletten	Oraal gebruik	AL/PVC doordrukstrips	28/56
België	NV Astra-Zeneca SA Rue Egide Van Ophem straat,110 B-1180 Brussels België	Zestril	10 mg	Tabletten	Oraal gebruik	AL/PVC doordrukstrips	28
België	NV Astra-Zeneca SA Rue Egide Van Ophem straat,110 B-1180 Brussels België	Zestril	20 mg	Tabletten	Oraal gebruik	AL/PVC doordrukstrips	28/56
België	NV Astra-Zeneca SA Rue Egide Van Ophem straat,110 B-1180 Brussels België	Zestril	30 mg	Tabletten	Oraal gebruik	AL/PVC doordrukstrips	28
Denemarken	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK - 2620 Albertslund	Zestril	2.5 mg	Tabletten	Oraal gebruik	AL/PVC doordrukstrips	14

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienamen</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>	<u>Verpakking</u>	<u>Verpakkings- grootten</u>
	Denemarken						
Denemarken	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK - 2620 Albertslund Denemarken	Zestril	5 mg	Tabletten	Oraal gebruik	AL/PVC doordrukstrips	28/98
Denemarken	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK - 2620 Albertslund Denemarken	Zestril	10 mg	Tabletten	Oraal gebruik	AL/PVC doordrukstrips	28/98
Denemarken	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK - 2620 Albertslund Denemarken	Zestril	20 mg	Tabletten	Oraal gebruik	AL/PVC doordrukstrips	28/98
Denemarken	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK - 2620 Albertslund Denemarken	Zestril	30 mg	Tabletten	Oraal gebruik	AL/PVC doordrukstrips	
Finland	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FIN-02200 Espoo Finland	Zestril	2.5 mg	Tabletten	Oraal gebruik	AL/PVC doordrukstrips	14

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienamen</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>	<u>Verpakking</u>	<u>Verpakkings- grootten</u>
Finland	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FIN-02200 Espoo Finland	Zestril	10 mg	Tabletten	Oraal gebruik	AL/PVC doordrukstrips	28/98
Finland	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FIN-02200 Espoo Finland	Zestril	20 mg	Tabletten	Oraal gebruik	AL/PVC doordrukstrips	28/98
Finland	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FIN-02200 Espoo Finland	Zestril	30 mg	Tabletten	Oraal gebruik	AL/PVC doordrukstrips	28/98
Frankrijk	AstraZeneca 1, place Renault 92844 Rueil Malmaison Frankrijk	Zestril	5 mg	Tabletten	Oraal gebruik	AL/PVC doordrukstrips	28/100
Frankrijk	AstraZeneca 1, place Renault 92844 Rueil Malmaison Frankrijk	Zestril	20 mg	Tabletten	Oraal gebruik	AL/PVC doordrukstrips	28/100
Duitsland	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel	Acerbon Aceday	2.5 mg	Tabletten	Oraal gebruik	AL/PVC doordrukstrips	30/40/50/100 samples : 20

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienamen</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>	<u>Verpakking</u>	<u>Verpakkings- grootten</u>
	Duitsland	Listen					hospital : 400
Duitsland	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel Duitsland	Acerbon Aceday Listen	5 mg	Tabletten	Oraal gebruik	AL/PVC doordrukstrips	30/40/50/100 samples : 20 hospital : 400
Duitsland	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel Duitsland	Acerbon Aceday Listen	10 mg	Tabletten	Oraal gebruik	AL/PVC doordrukstrips	30/40/50/100 samples : 20 hospital : 400
Duitsland	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel Duitsland	Acerbon Aceday Listen	20 mg	Tabletten	Oraal gebruik	AL/PVC doordrukstrips	30/40/50/100 samples : 20 hospital : 400
Griekenland	Pharmaceutical Laboratories 446 Irakliou Avenue 141 22 Iraklio CANA SA Athens Griekenland	Zestril	5 mg	Tabletten	Oraal gebruik	AL/PVC doordrukstrips	14/28
Griekenland	Pharmaceutical Laboratories 446 Irakliou Avenue 141 22 Iraklio CANA SA	Zestril	10 mg	Tabletten	Oraal gebruik	AL/PVC doordrukstrips	14

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienamen</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>	<u>Verpakking</u>	<u>Verpakkings- grootten</u>
	Athens Griekenland						
Griekenland	Pharmaceutical Laboratories 446 Irakliou Avenue 141 22 Iraklio CANA SA Athens Griekenland	Zestril	20 mg	Tabletten	Oraal gebruik	AL/PVC doordrukstrips	14
Griekenland	Pharmaceutical Laboratories 446 Irakliou Avenue 141 22 Iraklio CANA SA Athens Griekenland	Zestril	30 mg	Tabletten	Oraal gebruik	AL/PVC doordrukstrips	14
Griekenland	Pharmaceutical Laboratories 446 Irakliou Avenue 141 22 Iraklio CANA SA Athens Griekenland	Zestril	40 mg	Tabletten	Oraal gebruik	AL/PVC doordrukstrips	
Ierland	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU	Zestril	2.5 mg	Tabletten	Oraal gebruik	AL/PVC doordrukstrips	28
Ierland	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green	Zestril	5 mg	Tabletten	Oraal gebruik	AL/PVC doordrukstrips	28

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienamen</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>	<u>Verpakking</u>	<u>Verpakkings- grootten</u>
	Luton LU1 3LU						
Ierland	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU	Zestril	10 mg	Tabletten	Oraal gebruik	AL/PVC doordrukstrips	28
Ierland	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU	Zestril	20 mg	Tabletten	Oraal gebruik	AL/PVC doordrukstrips	28
Ierland	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU	Zestril	30 mg	Tabletten	Oraal gebruik	AL/PVC doordrukstrips	
Italië	AstraZeneca SPA Via F Sforza - Palazzo Volta, 20080 Basiglio (MI)	Zestril	5 mg	Tabletten	Oraal gebruik	AL/PVC doordrukstrips	14
Italië	AstraZeneca SPA Via F Sforza - Palazzo Volta, 20080 Basiglio (MI)	Zestril	10 mg	Tabletten	Oraal gebruik	AL/PVC doordrukstrips	14

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienamen</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>	<u>Verpakking</u>	<u>Verpakkings- grootten</u>
Italië	AstraZeneca SPA Via F Sforza - Palazzo Volta, 20080 Basiglio (MI)	Zestril	20 mg	Tabletten	Oraal gebruik	AL/PVC doordrukstrips	14
Italië	AstraZeneca SPA Via F Sforza - Palazzo Volta, 20080 Basiglio (MI)	Zestril	30 mg	Tabletten	Oraal gebruik	AL/PVC doordrukstrips	
Luxemburg	NV AstraZeneca SA , rue Egide Van Ophem straat ,110 B-1180 Brussels België	Zestril	5 mg	Tabletten	Oraal gebruik	AL/PVC doordrukstrips	28/56
Luxemburg	NV AstraZeneca SA , rue Egide Van Ophem straat ,110 B-1180 Brussels België	Zestril	20 mg	Tabletten	Oraal gebruik	AL/PVC doordrukstrips	28/56

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienamen</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>	<u>Verpakking</u>	<u>Verpakkings- grootten</u>
Nederland	AstraZenca BV Postbus 599 2700 An Zoetermeer Nederland	Zestril	5 mg	Tabletten	Oraal gebruik	AL/PVC doordrukstrips Aluminium PVC/PVDC doordrukstrips HDPE	30 EAV hospital pack: 50 30
Nederland	AstraZenca BV Postbus 599 2700 An Zoetermeer Nederland	Zestril	10	Tabletten	Oraal gebruik	AL/PVC doordrukstrips Aluminium PVC/PVDC doordrukstrips HDPE	30 EAV hospital pack: 50 30

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienamen</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>	<u>Verpakking</u>	<u>Verpakkings- grootten</u>
Nederland	AstraZenca BV Postbus 599 2700 An Zoetermeer Nederland	Zestril	20	Tabletten	Oraal gebruik	AL/PVC doordrukstrips Aluminium PVC/PVDC doordrukstrips HDPE	30 EAV hospital pack: 50 30
Nederland	AstraZenca BV Postbus 599 2700 An Zoetermeer Nederland	Zestril	30 mg	Tabletten	Oraal gebruik	AL/PVC doordrukstrips HDPE	30 EAV hospital pack: 50 30
Nederland	AstraZenca BV Postbus 599 2700 An Zoetermeer Nederland	Zestril	40 mg	Tabletten	Oraal gebruik		
Noorwegen	AstraZeneca AS Postboks 200 Vinderen N-0319 Oslo Noorwegen	Zestril	2.5 mg	Tabletten	Oraal gebruik	AL/PVC doordrukstrips	14/100

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienamen</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>	<u>Verpakking</u>	<u>Verpakkings- grootten</u>
Noorwegen	AstraZeneca AS Postboks 200 Vinderen N-0319 Oslo Noorwegen	Zestril	5 mg	Tabletten	Oraal gebruik	AL/PVC doordrukstrips	28/98/100
Noorwegen	AstraZeneca AS Postboks 200 Vinderen N-0319 Oslo Noorwegen	Zestril	10 mg	Tabletten	Oraal gebruik	AL/PVC doordrukstrips	28/98/100
Noorwegen	AstraZeneca AS Postboks 200 Vinderen N-0319 Oslo Noorwegen	Zestril	20 mg	Tabletten	Oraal gebruik	AL/PVC doordrukstrips	28/98/100
Noorwegen	AstraZeneca AS Postboks 200 Vinderen N-0319 Oslo Noorwegen	Zestril	30 mg	Tabletten	Oraal gebruik	AL/PVC doordrukstrips	
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Zestril	5 mg	Tabletten	Oraal gebruik	AL/PVC doordrukstrips	14/28/56

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienamen</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>	<u>Verpakking</u>	<u>Verpakkings- grootten</u>
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Zestril	10 mg	Tabletten	Oraal gebruik	AL/PVC doordrukstrips	28/56
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Zestril	20 mg	Tabletten	Oraal gebruik	AL/PVC doordrukstrips	28/56
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Zestril	30 mg	Tabletten	Oraal gebruik	AL/PVC doordrukstrips	
Spanje	AstraZeneca Farmaceutica Spain SA C/Serrano Galvache 56 Edificio Roble ES 28033 Madrid Spanje	Zestril	5 mg	Tabletten	Oraal gebruik	AL/PVC doordrukstrips	60/500

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienamen</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>	<u>Verpakking</u>	<u>Verpakkings- grootten</u>
Spanje	AstraZeneca Farmaceutica Spain SA C/Serrano Galvache 56 Edificio Roble ES 28033 Madrid Spanje	Zestril	20 mg	Tabletten	Oraal gebruik	AL/PVC doordrukstrips	28/500
Spanje	AstraZeneca Farmaceutica Spain SA C/Serrano Galvache 56 Edificio Roble ES 28033 Madrid Spanje	Zestril	30 mg	Tabletten	Oraal gebruik	AL/PVC doordrukstrips	
Zweden	Hässle Läkemedel AB S-431 86 Mölndal Zweden	Zestril	2.5 mg	Tabletten	Oraal gebruik	AL/PVC doordrukstrips	14
Zweden	Sweden Hässle Läkemedel AB S-431 86 Mölndal Zweden	Zestril	5 mg	Tabletten	Oraal gebruik	AL/PVC doordrukstrips	28/98/100
Zweden	Sweden Hässle Läkemedel AB S-431 86 Mölndal Zweden	Zestril	5 mg	Tabletten	Oraal gebruik	Polypropyleen tube	100

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienamen</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>	<u>Verpakking</u>	<u>Verpakkings- grootten</u>
Zweden	Sweden Hässle Läkemedel AB S-431 86 Möln dal Zweden	Zestril	10 mg	Tabletten	Oraal gebruik	AL/PVC doordrukstrips	28/98/100
Zweden	Sweden Hässle Läkemedel AB S-431 86 Möln dal Zweden	Zestril	10 mg	Tabletten	Oraal gebruik	Polypropyleen tube	100
Zweden	Sweden Hässle Läkemedel AB S-431 86 Möln dal Zweden	Zestril	20 mg	Tabletten	Oraal gebruik	AL/PVC doordrukstrips	28/98/100
Zweden	Sweden Hässle Läkemedel AB S-431 86 Möln dal Zweden	Zestril	20 mg	Tabletten	Oraal gebruik	Polypropyleen tube	100
Zweden	Sweden Hässle Läkemedel AB S-431 86 Möln dal Zweden	Zestril	30 mg	Tabletten	Oraal gebruik	AL/PVC doordrukstrips	28/98/100

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienamen</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>	<u>Verpakking</u>	<u>Verpakkings- grootten</u>
Verenigd Koninkrijk	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU	Zestril	2.5 mg	Tabletten	Oraal gebruik	AL/PVC doordrukstrips	28
Verenigd Koninkrijk	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU	Zestril	5 mg	Tabletten	Oraal gebruik	AL/PVC doordrukstrips	28
Verenigd Koninkrijk	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU	Zestril	10 mg	Tabletten	Oraal gebruik	AL/PVC doordrukstrips	28
Verenigd Koninkrijk	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU	Zestril	20 mg	Tabletten	Oraal gebruik	AL/PVC doordrukstrips	28
Verenigd Koninkrijk	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU	Zestril	30	Tabletten	Oraal gebruik		

BIJLAGE II

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTINGEN VAN DE PRODUCTKENMERKEN OPGESTELD DOOR HET EMEA

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

ALGEHELE SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN ZESTRIL EN AANVERWANTE NAMEN (zie bijlage I)

Aspecten met betrekking tot de kwaliteit

Er zijn geen significante problemen met betrekking tot de kwaliteit vastgesteld.

De farmaceutische gegevens in de samenvatting van productkenmerken (SPC) zijn geharmoniseerd, met uitzondering van de rubrieken die door de lidstaten nationaal moeten worden ingevoerd bij de tenuitvoerlegging van de geharmoniseerde SPC (rubriek 6).

Aspecten met betrekking tot de werkzaamheid

Bij de verschillen die voorheen tussen de SPC's van EU-lidstaten bestonden ging het om:

Rubriek 4.1. Therapeutische indicaties

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen werd verzocht een voorstel te doen voor een gemeenschappelijke, in de gehele EU geldende benadering en deze van een wetenschappelijke onderbouwing te voorzien, omdat er verschillen bestonden in de nationale goedkeuringen met betrekking tot het gebruik van Zestril bij:

- de behandeling van hypertensie (arteriële hypertensie en renovasculaire hypertensie) met Zestril alleen of in combinatie met diuretica uit de thiazidengroep, en
- de behandeling van beginnende nefropathie bij diabetici, gekenmerkt door microalbuminurie (30-300 mg/24 uur). Deze indicatie werd niet in alle lidstaten van de EU goedgekeurd.

Hypertensie

Uit de diverse publicaties waaraan werd gerefereerd in het antwoord, en uit langdurige klinische ervaring blijken geen beperkingen voor de indicatiestelling.

Acuut myocardinfarct

Volgens consensusrichtlijnen voor behandeling zijn ACE-remmers de algemeen aanvaarde therapie bij acuut myocardinfarct. De belangrijkste specifieke gegevens voor lisinopril zijn afkomstig van GISSI-3, waarin blijvend goede behandelresultaten werden beschreven van een 6 weken durende behandeling met lisinopril, als de behandeling binnen 24 uur na het infarct werd gestart bij hemodynamisch stabiele patiënten. De doelstellingen van de therapie worden beschreven in de farmacodynamische rubriek van de SPC.

Hartfalen

De behandeling van symptomatisch hartfalen met ACE-remmers wordt beschouwd als evidence-based therapie. Gegevens over de stofspecifieke resultaten voor lisinopril worden vooral ontleend aan het ATLAS-onderzoek. Het doel van behandeling met ACE-remmers bij symptomatisch hartfalen wordt duidelijk beschreven in de standaard medische literatuur. De resultaten van het ATLAS-onderzoek worden beschreven in rubriek 5.1 van de SPC van Zestril.

Renale complicaties van diabetes mellitus

De indicaties die worden voorgesteld met betrekking tot beginnende nefropathie zijn specifiek voor lisinopril in vergelijking met andere ACE-remmers en worden hieronder nader onderzocht:

Stofspecifieke documentatie over het effect van lisinopril op nier- en retinacomplicaties van diabetes mellitus wordt gevonden in twee studies: studie 306 (EUCLID) bij normotensieve IADM (insulineafhankelijke) patiënten en studie 298 (BRILLIANT) bij hypertensieve NIADM (niet-insulineafhankelijke) patiënten.

Beginnende nefropathie bij normotensieve IADM-patiënten (studie 306)

EUCLID was een Europees, verspreid uitgevoerd, aselect onderzoek naar lisinopril (n=265) versus placebo (n=265) bij normotensieve IADM-patiënten (diastolisch 75-90 mmHg en systolisch $\leq$ 155 mmHg) in de leeftijd van 20-59 jaar, die jonger waren dan 36 jaar bij het begin van de IADM en binnen 12 maanden na diagnose met insuline behandeld moesten worden.

Na een aanlooperperiode van 1 maand met placebobehandeling werd aselect lisinopril 2,5 mg of placebo gegeven, gevolgd door lisinopril 10 mg eenmaal daags of placebo eenmaal daags. De dosis werd na drie maanden behandeling of langer verdubbeld als de diastolische bloeddruk hoger was dan 75 mmHg. De duur van de studie was 24 maanden. Bij een systolische bloeddruk $>$ 160 mmHg of een diastolische bloeddruk $>$ 95 mmHg, tweemaal achtereenvolgens gemeten binnen een periode van 4 weken tijdens het onderzoek, was nevenbehandeling toegestaan met nifedipine 20 mg tweemaal daags.

De primaire parameter voor de werkzaamheid was de mate van verandering van de AER (maat voor de uitscheiding van albumine met de urine) na 24 maanden. Secundaire parameters waren de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR), retinopathie, vasculaire risicofactoren (lipiden en hemostatische factoren), geglycosyleerd hemoglobine (HbA_{1c}), bloeddruk, hartfrequentie en kwaliteit van leven.

Bij aanvang hadden de deelnemende patiënten een gemiddelde leeftijd van 34 jaar en een gemiddelde duur van IADM van 14-15 jaar. Zij hadden een gemiddelde AER van 8 μ g /min. Slechts 13% van de patiënten in de placebogroep en 17% van de patiënten in de lisinoprilgroep had microalbuminurie (AER 20-200 μ g/min). Vooraf was een percentage van 40% aangenomen voor de berekening van het statistisch vermogen van het onderzoek. De gemiddelde systolische bloeddruk was respectievelijk 122 $\pm$ 11 en 123 $\pm$ 11 mmHg, en de gemiddelde diastolische bloeddruk 80 $\pm$ 5 en 80 $\pm$ 4 mmHg in de lisinopril- en de placebogroep.

Primaire resultaten betreffende de werkzaamheid

Na 24 maanden was de gemiddelde AER bij lisinopril 2,2 μ g/min lager dan bij placebo (p=0,03) na correctie volgens protocol voor de AER bij aanvang en het onderzoekscentrum (tabel 1). Bij correctie voor de bloeddruk verminderde het verschil tot 17,3% (p=0,05).

Tabel 1 AER met de urine bij aanvang en na 24 maanden behandeling

Behandeling	Bij aanvang			Na 24 maanden		
	n	Geometrisch gemiddelde	25 ^e , 75 ^e percentiel	n	Geometrisch gemiddelde	25 ^e , 75 ^e percentiel
Lisinopril	262	8,0	4,4; 14,8	230	7,4	4,4; 10,7
Placebo	263	8,0	4,7; 14,0	226	9,5	4,5; 15,2

Verder werden de effecten van lisinopril en placebo vergeleken bij patiënten met normoalbuminurie (AER $<$ 20 μ g/min) of microalbuminurie (AER 20-200 μ g/min) bij aanvang (tabel 2). Er werden tussen beide groepen geen significante verschillen gevonden in het relatieve procentuele verschil, hoewel de resultaten voor lisinopril iets beter leken te zijn.

Tabel 2 Groepsverschil van de afname van de AER na 24 maanden (lisinopril – placebo) en in relatief procentueel verschil tussen de AER in de lisinoprilgroep en in de placebogroep bij patiënten met normoalbuminurie en microalbuminurie bij aanvang.

Bij aanvang	Groepsverschil in afname van de AER
-------------	-------------------------------------

	µg /min	%	95% CI	p =
Normoalbuminurie	1,0	12,7	-2,9; 26	0,1
Microalbuminurie*	34,2	49,7	-14,5; 77,9	0,1

* n=39 in de lisinoprilgroep en n=34 in de placebogroep.

Het effect van de behandeling werd ook geanalyseerd naar AER bij aanvang, verdeeld in vier categorieën: < 5, 5-< 10, 10-< 20 and 20-200 µg/min. In geen van deze categorieën werd een statistisch significant verschil gevonden.

Daarnaast werd nog een afzonderlijke analyse (niet vooraf gedefinieerd) uitgevoerd na correctie voor de AER bij aanvang en het onderzoekscentrum. Alleen patiënten die tot het einde aan de studie deelnamen werden in deze analyse opgenomen. De analyse toonde een verschil aan tussen de behandelgroepen van 0,23 µg/min bij patiënten met normoalbuminurie (p=0.6) en 38,5 µg/min bij patiënten met microalbuminurie (p<0,001).

Er werden geen significante verschillen gevonden tussen de behandelgroepen in de verandering van de albuminurie.

Veranderingen in de AER en andere factoren: het relatief procentueel verschil in AER na 24 maanden was alleen significant in de subgroepen met patiënten met een slechte bloedsuikerbalans (HbA_{1c}>7%), bij vrouwen en bij patiënten met een diastolische bloeddruk < 80 mmHg bij aanvang.

Secundaire parameters

Glomerulaire filtratiesnelheid (GFR): Ongeveer 10% van de GFR-metingen werd niet meegenomen in de analyse omdat de waarden lager waren dan 30 ml/min/1,73 m². Deze waarden werden beschouwd als strijdig met andere bepalingen van de nierfunctie. Zij werden waarschijnlijk veroorzaakt door problemen bij de bloedafname. Na 24 maanden bleek de toename van de GFR in beide groepen ongeveer gelijk te zijn: 4,7 ml/min/1,73 m² in de lisinopril groep en 4,6 ml/min/1,73 m² in de placebogroep.

Bloeddruk in zittende houding: De verschillen na behandeling in de gemiddelde verlaging van zowel de systolische als de diastolische bloeddruk waren significant (respectievelijk 8,2 en 6,7 in de lisinoprilgroep versus 4,5 (p<0,0004) en 4,7 (p<0,006) mmHg in the placebogroep). De oorzaak van deze verschillen zou kunnen zijn dat verlaging van de bloeddruk tot diastolisch < 75 mmHg werd nagestreefd door de dosis lisinopril of placebo te verdubbelen, terwijl nifedipine alleen was toegestaan bij een systolische bloeddruk > 160 of een diastolische bloeddruk > 95 mmHg in beide groepen.

Retinopathie

Retinafoto's van twee 45° gezichtsvelden van ieder oog werden gemaakt door getrainde fotografen. Dia's van de foto's werden beoordeeld door een deskundige van het netvliescontrolecentrum, dat niet wist welke behandeling de patiënt onderging.

De patiënten werden ingedeeld in 6 niveaugroepen (beoordeling naar het oog met de ernstigste afwijkingen)

- Niveau 0 - geen retinopathie
- Niveau 1 - minimale non-proliferatieve retinopathie
- Niveau 2 - matige non-proliferatieve retinopathie
- Niveau 3 - ernstige non-proliferatieve retinopathie
- Niveau 4 - retinopathie na fotocoagulatie
- Niveau 5 - proliferatieve retinopathie

De belangrijkste parameter voor het effect was de progressie van de retinopathie met ten minste 1 niveau. Patiënten bij wie geen progressie te verwachten was (niveaus 4 en 5), werden niet meegenomen in de analyses.

Er werd ook onderzoek verricht naar progressie met ten minste 2 niveaus. Patiënten met niveaus 3, 4 en 5 retinopathie bij aanvang werden hiervan uitgesloten.

Bij patiënten zonder retinopathie bij aanvang werd de incidentie van nieuw ontwikkelde retinopathie onderzocht. Bij patiënten met geen of non-proliferatieve retinopathie bij aanvang werd de progressie tot het niveau van proliferatieve retinopathie of fotocoagulatie (niveaus 4 of 5) onderzocht.

De odds ratios werden berekend en een correctie voor het onderzoekscentrum werd opgenomen in het protocol. De correcties werden gemaakt met behulp van logistische regressie.

De prevalentie van retinopathie bij aanvang was 59% (103/175) in de lisinoprilgroep en 65% (117/179) in de placebogroep ($p=0,2$).

Er werden significante verschillen in de behandelresultaten gevonden in het voordeel van lisinopril wat betreft progressie en regressie (tabel 3). Na correctie voor het onderzoekscentrum en/of de bloedsuikerbalans was het verschil in progressie tot niveaus 4 en 5 echter het enige statistisch significante verschil dat overbleef.

Tabel 3 Progressie of regressie van retinopathie na 24 maanden

	Lisinopril (%)	Placebo (%)	Odds ratio (95% CI)	p-waarde
Progressie met tenminste 1 niveau	21/159 (13)	39/166 (23)	0,50 (0,28; 0,89)	0,02 ¹
Progressie met tenminste 2 niveaus	3/157 (2)	11/166 (7)	0,27 (0,07; 1,00)	0,05 ²
Progressie naar niveaus 4 of 5	2/159 (1)	11/166 (7)	0,18 (0,04; 0,82)	0,03
Incidentie van nieuwe retinopathie	13/72 (18)	15/62 (24)	0,69 (0,30; 1,59)	0,4
Regressie met tenminste 1 niveau	33/103 (32)	28/117 (24)	1,48 (0,82; 2,68)	0,2

Na correctie voor onderzoekscentrum en onderzoekscentrum plus bloedsuikerbalans, werd de odds ratio respectievelijk 0,5 (0,28; 0,92; $p=0,03$) en 0,55 ($p=0,06$).

¹ Correctie voor HbA_{1c} bij aanvang verminderde de kans tot 0,30 ($p=0,07$).

In de lisinoprilgroep was de systolische bloeddruk tijdens het onderzoek 3 mmHg lager dan in de placebogroep. Na correctie voor dit verschil in systolische bloeddruk was de odds ratio voor progressie tot niveaus 4 of 5 verminderd tot 0,57 en niet meer significant ($p=0,09$).

Samenvattend bleek studie 306 (EUCLID) niet de documentatie te leveren die de voorgestelde indicatie voor beginnende nefropathie kan onderbouwen. Slechts een minderheid van de deelnemende patiënten behoorde tot de doelpopulatie van normotensieve IADM-patiënten met microalbuminurie. In deze groep kon geen significant verschil in werkzaamheid tussen lisinopril en placebo worden aangetoond in vooraf gedefinieerde analyses.

Naast verlaging van de bloeddruk en verbetering van de bloedsuikerbalans werden er geen andere, significant gunstige effecten van behandeling met lisinopril op retinopathie bij IADM-patiënten gevonden.

Beginnende nefropathie bij NIADM-patiënten met hypertensie (studie 298)

Studie 298 (BRILLIANT) was een aselect onderzoek in parallelle groepen van het effect van lisinopril ($n=168$) versus nifedipine ($n=167$) op de AER en de bloeddruk in 59 Europese onderzoekscentra. Aan het onderzoek kon worden deelgenomen door mannen tussen 18 en 75 jaar, vrouwen na de menopauze

en onvruchtbare vrouwen tussen 40 en 75 jaar. Bij de proefpersonen was tenminste 3 maanden vóór de start van het onderzoek de diagnose type 2 diabetes gesteld. Zij waren klinisch stabiel op orale hypoglycaemica en/of dieet, hadden een beginnende nefropathie (AER 20 – 300 µg /min) op enig moment in een 6 maanden durende screeningperiode voorafgaand aan de aanloopfase die was vastgesteld vóór de aselechte groepsindeling. Verder hadden zij tijdens de aanloopfase een zittende diastolische bloeddruk van 90-110 mmHg. De behandeling met antihypertensiva werd tenminste 2-4 weken vóór de start van de aanloopfase gestaakt.

De proefpersonen kregen lisinopril 10 mg eenmaal daags of nifedipine SR 20 mg tweemaal daags per os. De dosis werd verdubbeld als bij controle na de aselechte groepsindeling een diastolische bloeddruk hoger dan 90 mmHg werd gemeten. De dosis kon weer worden gehalveerd als de onderzoeker dat verstandig vond. Aanvullende medicatie in de vorm van furosemide kon worden gegeven als de diastolische bloeddruk hoger was dan 90 mmHg ondanks de hogere dosis van het onderzoeksmiddel. Patiënten die op enig moment tijdens het onderzoek een zittende diastolische bloeddruk $\geq$ 120 mmHg hadden, werden uitgesloten van verdere deelname.

De primaire parameters voor werkzaamheid waren veranderingen van de AER en de bloeddruk na 12 maanden ten opzichte van de aanvangssituatie. Secundaire parameters waren HbA_{1c}, creatinineklaring, lipiden en hemostatische factoren.

Primaire resultaten

Aangetoond werd dat de reductie van de gemiddelde AER bij patiënten die met lisinopril werden behandeld 20 µg /min groter was dan de gemiddelde reductie bij patiënten die met nifedipine SR werden behandeld, zowel na 6 maanden als na 12 maanden (tabel 4). Tussen beide groepen werd echter geen verschil in creatinineklaring aangetoond (tabel 5).

Tabel 4 AER (µg /min) in de lisinoprilgroep en de nifedipinegroep

	Lisinopril	Nifedipine SR	Vershil door behandeling (lisinopril-nifedipine)*
Aanvang	n=156; Gemiddeld=91,4 Mediaan=65,5; Spreiding=20-297	n=158; Gemiddeld=86,6; Mediaan=63,0; Spreiding=20-289	
12 maanden	n=123; Gemiddeld=73,6; Mediaan=39,0; Spreiding=2-510	n=123; Gemiddeld=100,0; Mediaan=58,0; Spreiding=9-1192	
Verandering tussen aanvang en 6 maanden	n=134; Mediaan= -24,5	n=130; Mediaan= -8,0	-20 (mediaan); 95% CI: -30; -10 p=0,0002
Verandering tussen aanvang en 12 maanden	n=123; Mediaan= -17,0	n=123; Mediaan= -2,0	-20 (mediaan); 95% CI: -32; -9 p=0,0006

* Het verschil door behandeling was niet lisinopril mediaan - nifedipine mediaan.

Tabel 5 Creatinineklaring (gemiddeld en SD)

	Lisinopril	Nifedipine
Aanvang	102; 46	99; 40
Na 6 maanden	105; 50	108; 46
Na 12 maanden	105; 54	105; 60

Bij analyse van de bloeddruk in zittende houding bleek een numeriek, hoewel statistisch niet significant, verschil in de verlaging van de systolische en de diastolische bloeddruk tussen de groepen

na 12 maanden van respectievelijk 13 en 9,5 mmHg in de lisinoprilgroep en 11 (p=0,27) en 10 mmHg (p=0,49) in de nifedipine SR-groep.

De hoogst toegestane dosis werd gebruikt bij 48% van de patiënten in de lisinoprilgroep (20 mg eenmaal daags) en bij 46% van de patiënten die behandeld werden met nifedipine SR (40 mg tweemaal daags) (p=0,6). In de lisinoprilgroep kreeg echter een groter aantal patiënten (27%) een aanvullende behandeling met furosemide dan in de nifedipinegroep (17%; p=0,055)

HbA_{1c} steeg in geringe mate in beide groepen tussen aanvang en maand 12 (van 7,5 naar 7,8 in de lisinoprilgroep en van 7,6 naar 7,8 in de nifedipine SR-groep, p=0,27).

Andere gegevens ter onderbouwing van de indicatie kunnen als volgt worden samengevat:

Normotensieve IADM

In deze onderzoekspopulatie werd ook een aantal trials met verschillende ACE-remmers uitgevoerd. In deze trials werd een verminderde AER en een verminderde ontwikkeling van macroalbuminurie gevonden. Er werden voor zover bekend geen trials verricht met ACE-remmers die speciaal gericht waren op retinopathie.

Hypertensieve NIADM

Het rapport van de deskundigen verwijst naar de klinische resultaten van micro-HOPE (ramipril) en RENAAL (losartan). IDNT en IRMA-2 (irbesartan) konden ook in de overwegingen worden betrokken.

Behandeling met ACE-remmers wordt over het algemeen gezien als therapie van eerste keuze bij patiënten met IADM en lichte tot ernstige hypertensie. “Normotensie” is in deze populatie moeilijk te definiëren. ACE-remmers verminderen de microalbuminurie bij IADM in een mate die niet alleen verklaard kan worden door de verlaging van de bloeddruk. De documentatie uit EUCLID wordt te zwak geacht om een specifieke indicatiestelling voor Zestril te rechtvaardigen. De vermindering van AER door Zestril versus placebo was in deze studie, na correctie voor de bloeddruk, weinig significant en de werkzaamheid kon niet worden aangetoond in de doelpopulatie met microalbuminurie bij aanvang, die ondervetegenwoordigd was in de studie. Het effect op retinopathie in de studie was na correctie voor de bloeddruk en de bloedsuikerbalans niet overtuigend en werd niet verder onderbouwd met externe gegevens.

Bij hypertensieve NIADM met (beginnende) nefropathie zijn er sterke externe aanwijzingen voor de voordelen van RAAS-modulatie. Het BRILLIANT-onderzoek was ontoereikend door de korte onderzoeksduur en omdat het de effecten op de GFR onvoldoende heeft aangetoond.

Na een beoordeling van de door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen verschaft documentatie en een evaluatie van de huidige klinische praktijk met betrekking tot het gebruik van Zestril in de hele EU, werd de hiernavolgende tekst beschouwd als de meest geschikte formulering van de geharmoniseerde rubriek 4.1 (Indicaties):

4.1 Therapeutische indicaties

Hypertensie

Behandeling van hypertensie.

Hartfalen

Behandeling van symptomatisch hartfalen.

Acuut myocardinfarct

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

Renale complicaties van diabetes mellitus

Behandeling van nieraandoeningen bij patiënten met type 2 diabetes mellitus, hypertensie en beginnende nefropathie (zie rubriek 5.1).

Rubriek 4.2. Dosering en wijze van toediening

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen werd verzocht om de verscheidenheid aan informatie uit de lidstaten wetenschappelijk te onderzoeken en een voorstel te doen voor een algemeen geldende formulering, in het bijzonder met betrekking tot de dagelijkse behandelingsdoses.

Na beoordeling van de door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen verschaft documentatie en een evaluatie van de huidige klinische praktijk met betrekking tot het gebruik van Zestril in de hele EU, werd de hiernavolgende tekst beschouwd als de meest geschikte formulering van de geharmoniseerde rubriek 4.2 (Dosering):

4.2 Dosering en wijze van toediening

Zestril wordt per os toegediend in een enkele dosis per dag. Zestril moet iedere dag op ongeveer dezelfde tijd worden ingenomen, zoals ieder ander geneesmiddel dat eenmaal daags wordt gebruikt. De resorptie van Zestril wordt niet beïnvloed door voedsel.

De dosis dient individueel te worden aangepast aan de patiënt en aan het effect op de bloeddruk (zie rubriek 4.4)

Hypertensie

Zestril kan worden gebruikt als monotherapie of in combinatie met andere soorten van antihypertensieve geneesmiddelen

Aanvangsdosis

Bij patiënten met hypertensie is de gebruikelijke aanbevolen aanvangsdosis 10 mg. Bij patiënten met een sterk geactiveerd renine-angiotensine-aldosteronsysteem (vooral renovasculaire hypertensie, zout- en/of volumedepletie, decompensatio cordis of ernstige hypertensie) kan na de eerste dosis een ernstige, plotselinge verlaging van de bloeddruk optreden. Bij deze patiënten wordt een aanvangsdosis van 2,5-5 mg aanbevolen. Het begin van de behandeling dient bij hen plaats te vinden onder medische supervisie. Bij nierinsufficiëntie is het nodig de aanvangsdosis te verlagen (zie tabel 1 hieronder).

Onderhoudsdosis

De gebruikelijke werkzame onderhoudsdosis is 20 mg eenmaal daags. Als het gewenste therapeutisch effect niet binnen 2 tot 4 weken met een bepaalde dosering wordt bereikt, kan de dosis verder worden verhoogd. De maximumdosis die in langdurige, gecontroleerde klinische trials werd gebruikt was 80 mg/dag.

Patiënten die worden behandeld met diuretica

Bij het begin van de behandeling met Zestril kan symptomatische hypotensie optreden. Dit komt vooral voor bij patiënten die ook behandeld worden met diuretica. Voorzichtigheid is hierbij geboden, omdat deze patiënten een tekort aan zout of aan circulerend volume kunnen hebben. Zo mogelijk dient het gebruik van diuretica 2 tot 3 dagen voor de aanvang van de behandeling met Zestril worden gestaakt. Bij patiënten met hypertensie bij wie de diuretica niet kunnen worden gestaakt, wordt begonnen met een dosis Zestril van 5 mg. Nierfunctie en serumkalium moeten worden gecontroleerd. De volgende dosis dient te worden aangepast op geleide van het effect op de bloeddruk. Zonodig kan de behandeling met diuretica worden hervat (zie rubrieken 4.4 en 4.5)

Aanpassing van de dosering bij nierinsufficiëntie

Bij patiënten met nierinsufficiëntie dient de dosering te worden aangepast op geleide van de creatinineklaring volgens tabel 1 hieronder.

Tabel 1 Aanpassing van de dosering bij nierinsufficiëntie

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

* De dosering en frequentie van toediening dienen te worden aangepast op geleide van het effect op de bloeddruk.

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

Hartfalen

Bij patiënten met symptomatisch hartfalen dient Zestril te worden gebruikt als neventherapie bij diuretica en zonodig digitalis of bètablokkers. De aanvangsdosering van Zestril is 2,5 g eenmaal daags en wordt toegediend onder medische supervisie om het eerste effect op de bloeddruk te kunnen vaststellen. Daarna wordt de dosis Zestril verhoogd:

- Met stappen van niet meer dan 10 mg
- Met tussenpozen van tenminste 2 weken
- Tot de door de patiënt maximaal getolereerde dosis, met een maximum van 35 mg eenmaal daags.

De dosis wordt aangepast op geleide van de klinische respons van de individuele patiënten.

Bij patiënten met een verhoogd risico voor symptomatische hypotensie, bijvoorbeeld patiënten met een zouttekort met of zonder hyponatriëmie, patiënten met hypovolemie of patiënten die intensief zijn behandeld met diuretica, moeten deze risicofactoren zo mogelijk voorafgaand aan de behandeling met Zestril worden gecorrigeerd. De nierfunctie en het kaliumgehalte in het bloed dienen te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4)

Acuut myocardinfarct

Deze patiënten worden op de standaard aanbevolen wijze behandeld met bijvoorbeeld trombolytica, aspirine en bètablokkers. Intraveneus of transdermaal trinitraat kan samen met Zestril worden gebruikt.

Aanvangsdosis (eerste 3 dagen na het infarct)

Met de behandeling met Zestril kan binnen 24 uur na het begin van de symptomen worden begonnen, tenzij de systolische bloeddruk lager is dan 100 mmHg. De aanvangsdosis is 5 mg per os, gevolg door 5 mg na 24 uur, 10 mg na 48 uur en daarna 10 mg eenmaal daags. Patiënten met een lage systolische bloeddruk (120 mmHg of minder) bij het begin van de behandeling of tijdens de eerste 3 dagen na het infarct krijgen een lagere dosis: 2,5 mg per os (zie rubriek 4.4).

In geval van nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 80 ml/min) wordt de aanvangsdosis Zestril aangepast op geleide van de creatinineklaring van de patiënt (zie tabel 1).

Onderhoudsdosis

De onderhoudsdosis is 10 mg eenmaal daags. In geval van hypotensie (systolische bloeddruk 100 mmHg of lager) kan als onderhoudsdosis 5 mg gegeven worden. Deze dosis kan zonodig tijdelijk worden verminderd tot 2,5 mg. Bij langdurige hypotensie (systolische bloeddruk lager dan 90 mmHg gedurende meer dan 1 uur) dient de behandeling met Zestril te worden gestaakt.

De behandeling moet 6 weken worden voortgezet, waarna de patiënt opnieuw wordt beoordeeld. Bij patiënten die symptomen van hartfalen krijgen, moet de behandeling met Zestril worden voortgezet (zie rubriek 4.2).

Renale complicaties van diabetes mellitus

De dosis voor patiënten met type 2 diabetes mellitus, hypertensie en beginnende nefropathie is 10 mg. Deze dosering kan zonodig worden verhoogd tot 20 mg eenmaal daags om een zittende diastolische bloeddruk < 90 mmHg te bereiken.

Bij nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 80 ml/min) dient de aanvangsdosis Zestril te worden aangepast op geleide van de creatinineklaring van de patiënt (zie tabel 1).

Gebruik bij kinderen

De werkzaamheid en veiligheid van Zestril bij kinderen zijn nog niet voldoende onderzocht. Het gebruik bij kinderen wordt daarom niet aanbevolen.

Gebruik bij oudere patiënten

In klinisch onderzoek worden geen aanwijzingen gevonden voor leeftijdsgebonden veranderingen in de werkzaamheid en het veiligheidsprofiel van Zestril. Bij ouderen met verminderde nierfunctie dienen de richtlijnen volgens tabel 1 gehanteerd te worden om de aanvangsdosis Zestril te bepalen. Daarna kan de dosering worden aangepast op geleide van het effect op de bloeddruk.

Gebruik bij patiënten die een niertransplantatie hebben ondergaan

Er is geen ervaring met de toediening van Zestril aan patiënten die recent een niertransplantatie hebben ondergaan. Behandeling met Zestril wordt bij deze patiënten niet aanbevolen.

Aspecten met betrekking tot de veiligheid

Rubriek 4.3 Contra-indicaties

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen werd verzocht een voorstel te doen voor een gemeenschappelijke, in de gehele EU geldende benadering en deze van wetenschappelijke onderbouwing te voorzien, omdat de teksten betreffende de contra-indicaties in de lidstaten grote verschillen vertoonden, vooral met betrekking tot:

- Bilaterale nierarteriestenose of unilaterale nierarteriestenose bij patiënten met slechts één nier.
- Na niertransplantatie.
- Systolische bloeddruk ≤ 100 mmHg vóór het begin van de behandeling met lisinopril.
- Hemodynamisch relevante aortastenose of mitralisstenose of hypertrofische cardiomyopathie.
- Zwangerschap en lactatie.
- Gelijktijdig gebruik van lisinopril en poly- (acrylonitril, natrium-2-methylallyl-sulphonaat) high-flux membranen (bijv. AN 69) voor spoeddialyse.
- Cardiogene shock.
- Ernstige nierinsufficiëntie.
- Dialyse.
- Hemodynamisch onstabiele patiënten na acuut myocardinfarct.

Na beoordeling van de door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen verschaft documentatie en een evaluatie van de huidige klinische praktijk met betrekking tot het gebruik van Zestril in de gehele EU, werd de hiernavolgende tekst beschouwd als de meest geschikte formulering van de geharmoniseerde rubriek 4.3 (Contra-indicaties). De tekst in de geharmoniseerde SPC wijkt

niet zo sterk af van de momenteel goedgekeurde SPC's dat de klinische praktijk er aanzienlijk anders door zal worden.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor Zestril, voor één van de hulpstoffen of voor enige andere remmer van het angiotensine converterend enzym (ACE-remmer).
- Anamnese van angioneurotisch oedeem in verband met eerdere behandeling met een ACE-remmer.
- Erfelijk of idiopathisch angioneurotisch oedeem.
- Tweede of derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).

Rubriek 4.4. Bijzondere waarschuwingen en bijzondere voorzorgen voor het gebruik

Na beoordeling van de door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen verschaft documentatie en een evaluatie van de huidige klinische praktijk in de EU met betrekking tot het gebruik van Zestril, werd goedkeuring gegeven aan de meest geschikte formulering van de geharmoniseerde rubriek 4.4: Bijzondere waarschuwingen en bijzondere voorzorgen voor het gebruik. De tekst in de geharmoniseerde SPC wijkt niet zo sterk af van de momenteel goedgekeurde SPC's dat de klinische praktijk er aanzienlijk anders door zal worden.

Alle andere rubrieken van de SPC werden geharmoniseerd volgens de uitkomst van de verwijzingsprocedure (met uitzondering van de administratieve kwesties, zie hieronder)

Administratieve kwesties

Andere rubrieken van de SPC, die niet werden geharmoniseerd en die nationaal door de lidstaten moeten worden ingevoerd bij de tenuitvoerlegging van de geharmoniseerde SPC zijn de volgende: houder van de vergunning voor het in de handel brengen, nummer van de vergunning voor het in de handel brengen, datum van de eerste vergunning/hernieuwing van de vergunning, datum van herziening van de tekst.

Baten/risico-overwegingen

Op basis van de door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen overgelegde documentatie en de wetenschappelijke discussie binnen het Comité, is het CPMP van mening dat de baten/risicoverhouding van Zestril gunstig is voor het gebruik ervan bij schizofrene patiënten die niet reageren op andere antipsychotica en bij psychotische stoornissen die optreden bij de ziekte van Parkinson, in die gevallen waar de standaardbehandeling gefaald heeft.

REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTING(EN) VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Overwegende dat,

- de verwijzing de harmonisatie van de samenvattingen van de productkenmerken als doel had;
- de door de houders van de vergunning voor het in de handel brengen voorgestelde samenvatting van de productkenmerken is beoordeeld op basis van de overgelegde documentatie en de wetenschappelijke discussie binnen het Comité,

heeft het CPMP de wijziging geadviseerd van de vergunningen voor het in de handel brengen waarvoor de samenvatting van de productkenmerken wordt uiteengezet in bijlage III van het advies. De bij het begin van de verwijzing vastgestelde grote verschillen zijn opgelost.

BIJLAGE III

SAMENVATTING VAN PRODUCT KENMERKEN

Nota: Deze samenvatting van productkenmerken was een bijlage van de Commissie beslissing van dit krachtens artikel 30 verwijzingsverzoek inzake lisinopril bevattende geneesmiddelen. De tekst was 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

Zestril, 2,5 mg, tabletten.
Zestril, 5 mg, tabletten.
Zestril, 10 mg, tabletten.
Zestril, 20 mg, tabletten.
Zestril, 30 mg, tabletten.
Zestril, 40 mg, tabletten.

[Nationaal te implementeren]

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat lisinopril dihydraat overeenkomend met 2,5 mg lisinopril-anhydraat.
Elke tablet bevat lisinopril dihydraat overeenkomend met 5 mg lisinopril-anhydraat.
Elke tablet bevat lisinopril dihydraat overeenkomend met 10 mg lisinopril-anhydraat.
Elke tablet bevat lisinopril dihydraat overeenkomend met 20 mg lisinopril-anhydraat.
Elke tablet bevat lisinopril dihydraat overeenkomend met 30 mg lisinopril-anhydraat.
Elke tablet bevat lisinopril dihydraat overeenkomend met 40 mg lisinopril-anhydraat.

Voor hulpstoffen, zie 6.1.

[Nationaal te implementeren]

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

2,5 mg tabletten zijn wit, rond en biconvex. Ze hebben een diameter van 6 mm.
5 mg tabletten zijn roze, rond en biconvex. Ze hebben een diameter van 6 mm.
10 mg tabletten zijn roze, rond en biconvex. Ze hebben een diameter van 8 mm.
20 mg tabletten zijn roze, rond en biconvex. Ze hebben een diameter van 8 mm.
30 mg tabletten zijn roze, rond en biconvex. Ze hebben een diameter van 9 mm.
40 mg tabletten zijn geel, rond en biconvex. Ze hebben een diameter van 9 mm.

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

[Nationaal te implementeren]

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 in 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 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 andere klassen van antihypertensieve geneesmiddelen.

Startdosering

Voor patiënten met hypertensie is de gebruikelijke aanbevolen startdosering 10 mg. Patiënten met een sterk geactiveerd renine-angiotensine-aldosteron systeem (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. In het algemeen kan, wanneer het gewenste therapeutische effect middels een zekere dosering niet binnen 2 tot 4 weken kan worden bewerkstelligd, 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 aan te vangen. De nierfunctie en het plasma kalium 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 zouden aan de hand van de bloeddrukrespons moeten worden aangepast.

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

Hartfalen

Bij patiënten met symptomatisch hartfalen dient Zestril te worden gebruikt als aanvullende therapie bij diuretica en, waar aangewezen, digitalis of bèta-blokkers. 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:

- bij toename van niet meer dan 10 mg
- bij 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 van symptomatische hypotensie hebben, zoals patiënten met zoutdepletie al dan niet met hyponatriëmie, patiënten met hypovolemie of patiënten die een krachtige diuretische therapie ondergaan, dienen hiervoor zo mogelijk te worden gecorrigeerd alvorens op Zestril wordt overgegaan. De nierfunctie en het plasma kalium dienen te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Acuut myocardiinfarct

Indien aangewezen dienen patiënten met de standaard aangegeven behandeling zoals antitrombose middelen, aspirine, en bètablokkers te worden behandeld. Intraveneus of transdermaal glyceryltrinitraat kan samen met Zestril worden gebruikt.

Startdosering (eerste 3 dagen na infarct)

Behandeling met Zestril dient binnen 24 uur na ontstaan van 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) dient een lage dosering van 2,5 mg oraal te worden gegeven wanneer de behandeling wordt gestart of gedurende de eerste 3 dagen na het infarct (zie rubriek 4.4).

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

Toepassing bij kinderen

Bij gebruik bij kinderen is de veiligheid en effectiviteit niet volledig vastgesteld. Daarom wordt het gebruik bij kinderen niet geadviseerd.

Toepassing bij ouderen

In 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.

Toepassing 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 geadviseerd.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor Zestril, of een van de hulpstoffen of een andere angiotensine convertering enzyme (ACE) remmer
- Voorgeschiedenis van angio-oedeem bij een eerdere behandeling met een ACE-remmer
- Erfelijk of idiopathisch angio-oedeem
- Tweede of derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 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 renine-afhankelijke 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 ernstiger vorm 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 neergelegd 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 het risico lopen van verdere hemodynamische verslechtering na behandeling met een vasodilatator. Dit zijn patiënten met een systolische bloeddruk van 100 mm Hg of lager of diegenen 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 mitralis hartklep stenose/hypertrofische cardiomyopathie

Evenals met andere ACE-remmers dient Zestril met voorzichtigheid te worden gegeven aan patiënten met mitralis hartklep stenose en obstructie van de uitstroom van de linker boezem zoals aortastenose of hypertrofische cardiomyopathie.

Nierfunctiestoornissen

In gevallen van een verslechtering van de nierfunctie (creatinineklaring <80 ml/min), dient de initiële dosering Zestril te worden aangepast aan de creatinineklaring van de patiënt (zie tabel 1 in rubriek 4.2) en dan 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. Acut nierfalen, gewoonlijk reversibel, is in deze situatie gemeld.

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

Sommige hypertensieve patiënten die géén duidelijke preëxistente renale vasculaire ziekte hebben, hebben toename van ureum in het bloed en serumcreatinine ontwikkeld, gewoonlijk minder en van voorbijgaande aard, met name wanneer Zestril gelijktijdig met een diureticum wordt gegeven. Het is meer waarschijnlijk dat dit bij patiënten met (een) preëxistente renale verslechtering gebeurt. Vermindering van de dosering en/of onderbreking van het diureticum en/of Zestril kan nodig zijn.

Bij een acuut myocardinfarct bij patiënten met aanwijzingen van verslechterde nierfunctie, gedefinieerd als serum creatinine concentratie hoger dan 177 micromol/l en/of proteïnurie hoger dan 500 mg/uur, dient de behandeling met Zestril niet te worden gestart. Als zich tijdens de behandeling met Zestril een verslechtering van de nier ontwikkelt (serumcreatinine concentratie 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 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 een complete verdwijning van de symptomen te verzekeren alvorens een patiënt te ontslaan.

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 histamine en corticosteroïden niet voldoende blijkt te zijn.

Zeer zelden zijn doden als gevolg van angio-oedeem, dat in verband met angio-oedeem van de larynx of tong werd gebracht, gerapporteerd. Patiënten, waarbij 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 zijn de toediening van adrenaline 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 van episoden van angio-oedeem hebben wanneer zij een ACE-remmer krijgen (zie rubriek 4.3).

Anafylactische reacties bij hemodialyse patiënten

Bij patiënten die met 'high flux' membranen (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 een andere klasse van antihypertensiva te gebruiken.

Anafylactische reacties gedurende laag-dichtheid lipoproteïnen (LDL) afereze

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

Desensibilisatie

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

Leverinsufficiëntie

Zeer zelden worden ACE-remmers geassocieerd met een syndroom dat begint met cholesteriële 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 vasculaire ziekte, 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 antibiotica behandeling reageerden. Als Zestril door deze patiënten wordt gebruikt, wordt geadviseerd periodiek het aantal witte bloedcellen te controleren en dienen de patiënten 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-renine status in de negroïde hypertensieve bevolking.

Hoest

Als gevolg van het gebruik van ACE-remmers is hoest gerapporteerd. Kenmerkend is de hoest niet-productief, aanhoudend en verdwijnt na staken van de behandeling. Door een ACE-remmer veroorzaakte hoest, dient in overweging te worden genomen als onderdeel van de differentiële diagnose van hoest.

Operatie/narcose

Bij patiënten die een grote operatie ondergaan of bij patiënten 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 ze door volumevergroting worden gecorrigeerd.

Hyperkaliëmie

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

Diabetespatiënten

Bij diabetespatiënten die behandeld werden met orale antidiabetica of insuline, dient glycemie 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 en borstvoeding

Lisinopril dient niet tijdens het eerste trimester van de zwangerschap te worden gebruikt. Zestril is gecontraïndiceerd gedurende het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3). Indien een zwangerschap wordt ontdekt, dient de behandeling met lisinopril zo spoedig mogelijk te worden beëindigd (zie rubriek 4.6).

Het gebruik van lisinopril bij het geven van borstvoeding wordt niet geadviseerd.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Diuretica

Het antihypertensie 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 de diuretische behandeling onlangs werd 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

serum lithiumconcentraties en toxiciteit gemeld. Gelijktijdig gebruik van thiazidediuretica kan het risico van lithiumtoxiciteit verhogen en de reeds verhoogde lithium toxiciteit met ACE remmers versterken. Gebruik van Zestril met lithium wordt niet aanbevolen, maar indien de combinatie noodzakelijk is, dienen de serum lithiumwaarden zorgvuldig te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAIDs) inclusief acetylsalicylzuur ≥ 3 g/dag
Chronische toediening van NSAID's kunnen het antihypertensief effect van een ACE remmer verlagen. NSAID's en ACE remmers oefenen een additioneel effect uit op de verhoging van serum kalium en kan resulteren in een verslechtering van de nierfunctie. Deze effecten zijn gewoonlijk reversibel. Zelden zal acute nierinsufficiëntie optreden, vooral bij patiënten met een gecompromitteerde nierfunctie zoals bij ouderen en gedehydrateerde patiënten.

Andere antihypertensieve geneesmiddelen
Gelijktijdig gebruik van deze middelen kan het hypotensief effect van Zestril verhogen. Gelijktijdig gebruik met glyceryltrinitraat en andere nitraten, of een andere vasodilatator kan de bloeddruk verder verlagen.

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

Sympathomimetica
Sympathomimetica kunnen het antihypertensief effect van ACE remmers verlagen.

Antidiabetica
Epidemiologische studies suggereerden dat gelijktijdige toediening van ACE-remmers en antidiabetische geneesmiddelen (insulines, orale hypoglycemische middelen) een versterkt bloedsuikerverlagend effect kan veroorzaken met risico van hypoglycemie. Dit fenomeen lijkt waarschijnlijker in de eerste weken van gecombineerde behandeling en bij patiënten met 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
Zestril dient niet tijdens het eerste trimester van de zwangerschap te worden gebruikt. Wanneer een zwangerschap is gepland of bevestigd dient de omzetting naar een alternatieve behandeling zo snel mogelijk te worden geïnitieerd. Gecontroleerde studies met ACE remmers zijn niet bij mensen gedaan, maar een gelimiteerd aantal gevallen, die in het eerste trimester aan toxiciteit zijn blootgesteld, hebben geen misvormingen overeenkomend met menselijke foetale toxiciteit zoals hieronder beschreven is.

Zestril is gecontraïndiceerd gedurende het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Langdurige blootstelling aan ACE remmers gedurende het tweede en derde trimester kan foetale toxiciteit (verslechterde nierfunctie, oligohydramniet, achterstand in schedelverharding) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) induceren (zie ook rubriek 5.3).

Als blootstelling vanaf het tweede trimester van de zwangerschap heeft plaatsgevonden, wordt een echoscopie van de nierfunctie en de schedel aanbevolen.

Pasgeborenen van wie de moeder Zestril heeft gebruikt dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden op hypotensie, oligurie en hyperkaliëmie. Zestril, dat de menselijke placenta passeert, is met een enigszins gunstig klinisch resultaat door peritoneale dialyse uit de neonatale circulatie verwijderd en kan theoretisch door wisseltransfusie worden verwijderd.

Borstvoeding

Het is niet bekend of Zestril bij de mens in de moedermelk wordt uitgescheiden. Lisinopril wordt in de melk van voedende ratten uitgescheiden. Het gebruik van Zestril bij het geven van borstvoeding wordt niet geadviseerd.

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

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

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen en gerapporteerd gedurende de behandeling met 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 ($< 0.01\%$), inclusief geïsoleerde gevallen.

Bloed en lymfesysteemaandoeningen

zelden: hemoglobineverlagingen, hematocrietverlagingen

zeer zelden: depressie van het beenmerg, 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

Hart- en vaataandoeningen

vaak: orthostatische effecten (inclusief hypotensie)

soms: myocardinfarct of CVA, mogelijk het gevolg van buitensporige hypotensie in 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

Maagdarmsstelselaandoeningen

vaak: diarree, overgeven

soms: misselijkheid, buikpijn en indigestie

zelden: droge mond

zeer zelden: pancreatitis, intestinaal angio-oedeem, hepatitis - zowel hepatocellulair of cholestatisch, geelzucht, leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4)

Huid- en onderhuid aandoeningen

soms: rash, pruritus
zelden: overgevoeligheid/angioneurotisch oedeem: angioneurotisch oedeem van het gezicht, extremiteiten, tong, glottis en/of strottenhoofd (zie rubriek 4.4), netelroos, alopecie, psoriasis
zeer zelden: diaforese, pemphigus, toxische epidermale necrolyse, syndroom van Stevens-Johnson, erythema multiforme

Een symtoomcomplex is gemeld, die uit één of meer van de volgende bijwerkingen kan bestaan: koorts, vasculitis, myalgie, arthralgie/artritis, een positieve antinucleaire antilichamen (ANA) test, verhoogde rode bloedcel sedimentatie snelheid (ESR), eosinofilie en leukocytose, rash, fotosensitiviteit of andere dermatologische reacties kunnen voorkomen.

Nier- en urinewegaandoeningen:

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

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

soms: impotentie
zelden: gynaecomastie

Algemene aandoeningen

soms: moeheid, zwakte

Onderzoeken

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

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, 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 therapie-resistente bradycardie. Algehele toestand, serum, elektrolyten en creatinine concentraties dienen regelmatig te worden gecontroleerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Zestril is een peptidyl-dipeptidase remmer. Het remt het angiotensine convertende enzyme (ACE) dat de omzetting van angiotensine I in het vasopressor angiotensine II katalyseert. Angiotensine II stimuleert eveneens de aldosteron afscheiding 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 laatste genoemde verlaging kan resulteren in een verhoging van serum kalium concentratie.

Hoewel verondersteld wordt dat het mechanisme waardoor lisinopril de bloeddruk verlaagt de primaire suppressie van het renine-aldosteron systeem is, is lisinopril hypotensief zelfs bij patiënten met lage renine hypertensie. ACE is identiek aan kinase II, een enzym dat bradykinine degradeert. Of verhoogde spiegels van bradykinine, een potent vaatverwijdend 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 een lage dosis.

In het GISSI-3 onderzoek, dat een 2 x 2 faculteit ontwerp 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 myocardiinfarct werd toegediend, produceerde Zestril een statistisch significante risicoverlaging van mortaliteit van 17% in vergelijking met de controlegroep ($2p = 0,03$). De risicoverlaging met glyceryltrinitaat was niet significant, maar de combinatie van Zestril en glyceryltrinitaat produceerde een significante risicoverlaging van mortaliteit van 11% 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 hoge risico groepen, lieten 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 van elke vaatverwijdende behandeling, werden verhoogde incidenties van hypotensie en nierfunctiestoornissen geassocieerd met de Zestril behandeling, maar deze werden niet geassocieerd met een proportionele verhoging van mortaliteit.

In een dubbelblind, gerandomiseerd, multicenter onderzoek in 335 hypertensieve patiënten met type 2 diabetes mellitus met beginnende nefropathie gekenmerkt door micro-albuminurie die Zestril vergeleek met een calciumkanaal-blokker, verlaagde Zestril 10 mg tot 20 mg eenmaal daags gedurende 12 maanden de systolische/diastolische bloeddruk met 13/10 mm Hg en de urine albumine uitscheidingsnelheid met 40%. Wanneer vergeleken met de calciumkanaal-blokker, welke een gelijke verlaging van bloeddruk veroorzaakte, vertoonden diegenen die met Zestril behandeld waren een significant grotere

verlaging in de excretiesnelheid van urine albumine. 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_{1c}).

5.2 Farmacokinetische gegevens

Lisinopril is een oraal actieve non-sulphydryl-bevattende 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 interpatiënt variabiliteit gevonden 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 andere dan circulerende ACE. Studies in ratten geven aan dat lisinopril de bloed-hersen barrière in geringe mate passeert.

Eliminatie

Lisinopril wordt niet gemetaboliseerd en wordt geheel onveranderd in de urine uitgescheiden. Bij meervoudige dosering heeft lisinopril een effectieve accumulatiehalfwaardetijd van 12,6 uur. De klaring van lisinopril in gezonde vrijwilligers is 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 verzadigbare 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 dialyse klaring 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.

Ouderen

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische veiligheidsgegevens gebaseerd op conventionele studies naar algemene farmacologie, herhaalde dosis toxiciteit, genotoxiciteit en carcinogeniteit potentie wijzen geen speciaal risico voor mensen uit. Van ACE remmers, als een klasse op zich, is aangetoond dat ze bijwerkingen hebben op de late

foetale ontwikkeling, resulterend in foetale dood en congenitale effecten, vooral in relatie met de schedel. Foetotoxiciteit, intra-uteriene groeiachterstand en patent ductus arteriosus zijn eveneens gemeld. Deze ontwikkelingsanomalieën zijn waarschijnlijk het gevolg van een directe werking van ACE-remmers op het foetale renine-angiotensine systeem en gedeeltelijk het gevolg van ischemie als gevolg van moederlijke hypotensie en verlagingen in foetale-placentaire bloedsomloop en zuurstof/voeding afgifte aan de foetus.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol
Calciumwaterstoffosfaat
Rood ijzeroxide (E172)
Maïszetmeel
Gepregelatineerd maïszetmeel
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet bekend.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet bewaren boven 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Alu/PVC blisterverpakking met 28 en 56 tabletten, UD verpakkingen.
Niet alle verpakkingen worden verkocht.

6.6 Instructies voor gebruik, verwerking en verwijdering

Geen bijzonderheden.

7. REGISTRATIEHOUDER

NV AstraZeneca SA
Egide Van Ophemstraat
B-1180 Brussel

8. REGISTRATIENUMMERS

Zestril-5: 624 S 268 F 3
Zestril-10: 624 S 377 F 3
Zestril-20: 624 S 269 F 3
Zestril-30: 624 S 378 F 3

9. AFLEVERINGSWIJZE

Op medisch voorschrift.

10. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

A. Datum van eerste vergunning : 05/05/1988
B. Datum van hernieuwing van de vergunning :

11. DATUM VAN DE LAATSTE HERZIENING VAN DE TEKST/GOEDKEURING VAN DE SKP

A. Datum van de laatste herziening van de SKP : 20 februari 2004
B. Datum van de laatste goedkeuring van de SKP :