

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Co-Inhibace 5 mg/ 12,5 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet:

5,22 mg cilazapril overeenkomend met 5 mg anhydrisch cilazapril en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke tablet bevat 119,18 mg lactose monohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Lichtrode, ovale, biconvexe filmomhulde tabletten met een breukstreep aan één zijde en "CIL+" met daaronder "5 + 12,5" ingedrukt aan de andere zijde.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Co-Inhibace is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen hypertensiepatiënten bij wie de bloeddruk niet adequaat onder controle is met cilazapril alleen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Patiënten met nierinsufficiëntie

Als gelijktijdige behandeling met diuretica vereist is bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, moet bij gebruik in combinatie met cilazapril de voorkeur worden gegeven aan een lisdiureticum boven een thiazidediureticum. Daarom wordt Co-Inhibace niet aanbevolen bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

Patiënten met levercirrose

Aangezien significante hypotensie kan optreden bij patiënten met levercirrose die worden behandeld met standaarddoseringen ACE-remmers, moet de dosering van de individuele componenten voorzichtig worden aangepast als patiënten met levercirrose moeten worden behandeld met cilazapril en hydrochloorthiazide (zie rubriek 4.4).

Ouderen

In klinische studies waren de werkzaamheid en de tolerantie van cilazapril en hydrochloorthiazide bij gelijktijdige toediening vergelijkbaar bij oudere en jongere patiënten met hypertensie, hoewel farmacokinetische data laten zien dat de klaring van beide componenten bij oudere patiënten was verminderd (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en de werkzaamheid van cilazapril en hydrochlorothiazide bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar werden niet onderzocht.

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Om die reden kunnen er geen aanbevelingen gegeven worden voor wat betreft de dosering.

Wijze van toediening

De toegediende dosis Co-Inhibace is 1 tablet (5 mg cilazapril en 12,5 mg hydrochlorothiazide) per dag.

Aangezien voedselinname geen klinisch significante invloed heeft op de absorptie, kan Co-Inhibace voor of na de maaltijd worden ingenomen. De dosis moet wel altijd op ongeveer hetzelfde tijdstip van de dag genomen worden.

De tabletten mogen niet gekauwt of geplet worden en moeten altijd ingeslikt worden met een glas water.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het actieve bestanddeel of een van de hulpmiddelen opgesomd in rubriek 6.1, of andere ACE-remmers, hydrochloorthiazide, andere thiazidediuretica, sulfonamiden.
- Voorgeschiedenis van angio-oedeem bij vroegere behandeling met ACE-remmers.
- Erfelijk of idiopathisch angio-oedeem
- Ernstige nierinsufficiëntie ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) of anurie
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6)
- Het gelijktijdig gebruik van Co-Inhibace met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).
- Gelijktijdig gebruik met sacubitril/valsartan. De behandeling met cilazapril mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie ook rubriek 4.4 en 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zwangerschap

Gedurende zwangerschap dient niet gestart te worden met behandeling met ACE-remmers. Tenzij voortgezette behandeling met ACE-remmers essentieel is, dienen patiënten die zwanger willen worden overgezet te worden naar een alternatieve behandeling met antihypertensiva, die een bewezen veiligheidsprofiel hebben tijdens zwangerschap. Als zwangerschap vastgesteld wordt, dient de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk gestopt te worden en indien noodzakelijk dient een alternatieve therapie opgestart te worden. (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Hypotensie

Patiënten mogen de behandeling met Co-Inhibace pas starten nadat ze zijn gestabiliseerd op de individuele componenten toegediend in dezelfde dosering als in het combinatiepreparaat.

ACE-remmers kunnen ernstige hypotensie veroorzaken, vooral bij de start van de behandeling. Hypotensie bij de eerste dosis treedt gemakkelijker op bij patiënten bij wie het renine-angiotensine-aldosteronsysteem geactiveerd is, zoals bij renovasculaire hypertensie of andere oorzaken van renale hypoperfusie, natrium- of volumedepletie of een vroegere behandeling met vasodilatoren. Die aandoeningen kunnen samen voorkomen, vooral bij ernstig hartfalen.

Hypotensie moet worden behandeld door de patiënt in liggende houding te leggen en door volume-expansie. Cilazapril mag worden voortgezet na vochttoediening, maar moet in een lagere dosering worden toegediend of worden stopgezet als de hypotensie aanhoudt.

Risicopatiënten moeten de behandeling met cilazapril starten onder medisch toezicht, met een lage startdosering en een zorgvuldige verhoging van de dosering. Indien mogelijk moet de behandeling met diuretica tijdelijk worden stopgezet.

Dezelfde voorzichtigheid is geboden bij patiënten met angina pectoris of cerebrovasculair lijden, bij wie hypotensie myocard- of hersenischemie kan veroorzaken.

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

Er is bewijs dat bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) toeneemt. Dubbele blokkade van RAAS door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren wordt daarom niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Als behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen onder supervisie van een specialist plaatsvinden en moeten de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd. ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen niet gelijktijdig te worden ingenomen door patiënten met diabetische nefropathie.

Nierinsufficiëntie

Co-Inhibace is gecontra-indiceerd bij patiënten met een creatinineklaring < 30 ml/min/1,73 m². Bij patiënten met lichte nierinsufficiëntie moet de dosering van cilazapril worden aangepast op geleide van de creatinineklaring. Routinemonitoring van kalium en creatinine hoort bij de normale medische praktijk bij patiënten met nierinsufficiëntie.

ACE-remmers hebben nierbeschermende effecten, maar kunnen reversibele nierinsufficiëntie veroorzaken in het kader van een verminderde nierdoorbloeding, ongeacht of die te wijten is aan bilaterale nierarteriestenose, ernstig congestief hartfalen, volumedepletie, hyponatriëmie of een hoge dosering diuretica, en bij patiënten die een behandeling krijgen met NSAID's. Preventieve maatregelen zijn de diuretica staken of tijdelijk stopzetten, de behandeling starten met een zeer lage dosering van de ACE-remmer en de dosering zeer voorzichtig verhogen.

Bij patiënten met een nierarteriestenose helpt activering van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem om de nierdoorbloeding op peil te houden door constrictie van de efferente arteriole. Blokkade van de vorming van angiotensine II en mogelijk ook een verhoogde vorming van bradykinine veroorzaken een vasodilatatie van de efferente arterioli, waardoor de glomerulaire filtratiedruk daalt. Hypotensie draagt verder bij tot het verlagen van de nierdoorbloeding (zie rubriek 4.4 Hypotensie). Zoals bij andere agentia die het renine-angiotensine-systeem beïnvloeden, is er een verhoogd risico op nierinsufficiëntie, inclusief

nierfalen, als patiënten met een nierarteriestenose behandeld worden met cilazapril. Voorzichtigheid is daarom geboden bij deze patiënten. Als nierfalen optreedt, dient de behandeling gestopt te worden.

Overgevoeligheid/angio-oedeem

ACE-remmers kunnen angio-oedeem veroorzaken (gerapporteerde incidentie van 0,1%-0,5%). Dat angio-oedeem kan zich uiten als recidiverende episoden van zwelling van het gezicht, die verdwijnen na stopzetting van de ACE-remmer, of als acuut orofaryngeaal oedeem en luchtwegobstructie, die een spoedbehandeling vergen en levensbedreigend kunnen zijn. Een variante vorm is angio-oedeem van de darmen, dat meestal optreedt binnen 24-48 uur na de start van de behandeling. Het risico op angio-oedeem blijkt groter te zijn bij Afro-Amerikanen dan bij niet-Afro-Amerikanen. Patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem dat niet werd veroorzaakt door ACE-remmers, kunnen een hoger risico lopen.

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

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

Acute respiratoire toxiciteit

Er zijn zeer zeldzame ernstige gevallen van acute respiratoire toxiciteit, waaronder 'acute respiratory distress'-syndroom (ARDS), gemeld na inname van hydrochloorthiazide. Longoedeem ontwikkelt zich doorgaans binnen minuten tot uren na inname van hydrochloorthiazide. Bij aanvang omvatten de symptomen dyspneu, koorts, verslechtering van de longfunctie en hypotensie. Als de diagnose ARDS wordt vermoed, dient de behandeling met Co-Inhibace te worden gestaakt en een passende behandeling te worden gegeven. Hydrochloorthiazide mag niet worden toegediend aan patiënten bij wie eerder ARDS optrad na inname van hydrochloorthiazide.

Niet-melanome huidkanker

Er is een verhoogd risico op niet-melanome huidkanker (NMSC) [basaalcelcarcinoom (BCC) en plaveiselcelcarcinoom (SCC)] bij blootstelling aan een toenemende cumulatieve dosis hydrochloorthiazide (HCTZ) waargenomen bij twee epidemiologische onderzoeken op basis van het Deense Nationaal Kankerregister. De fotosensibiliserende werking van HCTZ zou kunnen werken als een mogelijk mechanisme voor NMSC.

Patiënten die HCTZ innemen moeten worden geïnformeerd over het risico op NMSC en moet worden geadviseerd hun huid regelmatig te controleren op nieuwe laesies en verdachte huidlaesies onmiddellijk te melden. Er dienen mogelijke preventieve maatregelen zoals beperkte blootstelling aan zonlicht en uv-stralen en, in het geval van blootstelling, afdoende bescherming aan de patiënten te worden aanbevolen om het risico op huidkanker tot een minimum te beperken.

Verdachte huidlaesies moeten onmiddellijk worden onderzocht, mogelijk met inbegrip van histologisch onderzoek van biopsieën. Het gebruik van HCTZ bij patiënten die eerder NMSC hebben gehad moet mogelijk ook worden heroverwogen (zie ook rubriek 4.8).

Anafylaxie

Hemodialyse

Anafylaxie is opgetreden bij patiënten die werden gedialyseerd met high-fluxmembranen (bv. AN69) en ACE-remmers kregen. Bij dergelijke patiënten moet worden overwogen om een ander type dialyseembraan of een andere klasse antihypertensiva te gebruiken.

LDL (low density lipoproteins)-afereze

Er zijn gevallen van levensbedreigende anafylaxie gerapporteerd bij patiënten die ACE-remmers kregen tijdens LDL-afereze met dextraansulfaat. Dit kan worden vermeden door de ACE-remmer voor elke afereze tijdelijk te onderbreken.

Desensibilisatie

Anafylactoïde reacties kunnen optreden bij patiënten die een desensibilisatiekuur krijgen met wesp- of bijengif terwijl ze een ACE-remmer gebruiken. Cilazapril moet dan worden stopgezet voorafgaand aan de start van de desensibilisatiekuur en mag niet worden vervangen door een β -blokker.

Leverstoornissen

Er werden geïsoleerde gevallen van leverfunctiestoornissen zoals verhoogde waarden van leverfunctietests (transaminasen, bilirubine, alkalische fosfatase, gamma-GT) en cholestatische hepatitis met of zonder necrose gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld met cilazapril. Patiënten die een icterus of een sterke stijging van de leverenzymen ontwikkelen, moeten Co-Inhibace stopzetten en geschikte medische follow-up krijgen.

Bij patiënten met levercirrose (maar zonder ascites) die moeten worden behandeld wegens hypertensie moet cilazapril worden gestart in een lage dosering en met de grootste voorzichtigheid omdat significante hypotensie kan optreden (zie rubriek 4.2). Bij patiënten met ascites wordt cilazapril niet aanbevolen.

Het gebruik van diuretica bij patiënten met cirrose kan hepatische encefalopathie uitlokken als gevolg van lichte veranderingen in de vocht- en elektrolytenhuishouding.

Bloedstoornissen

Trombocytopenie, neutropenie en agranulocytose werden in samenhang met thiaziden of ACE-remmers beschreven. Vooral agranulocytose werd gemeld bij patiënten met nierinsufficiëntie of een vasculaire collageenziekte en bij patiënten die een immunosuppressieve behandeling kregen. Bij dergelijke patiënten wordt periodieke monitoring van het aantal leukocyten aanbevolen. Auto-immune hemolytische anemie werd gemeld in verband met thiaziden.

Serumkalium

De elektrolyten en de nierfunctie moeten worden gemonitord bij alle patiënten die Co-Inhibace krijgen.

ACE-remmers kunnen hyperkaliëmie veroorzaken door onderdrukking van de vrijgifte van aldosteron. Bij patiënten met een normale nierfunctie is het effect doorgaans niet significant. Hyperkaliëmie kan echter voorkomen bij patiënten met een verminderde nierfunctie en/of bij patiënten die kaliumsupplementen (waaronder zoutvervangers), kaliumsparende diuretica, trimethoprim of co-trimoxazol (ook bekend als trimethoprim/sulfamethoxazol) of, in het bijzonder, aldosteronantagonisten of angiotensinereceptorblokkers gebruiken. Kaliumsparende diuretica en angiotensinereceptorblokkers dienen met voorzichtigheid toegepast te worden bij patiënten die ACE-remmers gebruiken, waarbij de serumkaliumspiegels en de nierfunctie gemonitord moeten worden (zie rubriek 4.5).

Thiaziden verhogen de kaliumexcretie en kunnen hypokaliëmie veroorzaken. Hypokaliëmie kan ook optreden bij patiënten die Co-Inhibace krijgen, hoewel in mindere mate dan bij patiënten die thiaziden in monotherapie krijgen. Thiaziden kunnen ook hyponatriëmie en uitdroging veroorzaken. Het risico op hyponatriëmie is hoger bij vrouwen, patiënten met hypokaliëmie of een lage inname van natrium/opgeloste stoffen en bij ouderen. Thiaziden kunnen de urinaire calciumexcretie verlagen en een verhoging van het serumcalciumgehalte veroorzaken en moeten worden stopgezet voor het uitvoeren van tests van de bijnierschilddklierfunctie.

Diabetes

Toediening van ACE-remmers aan patiënten met diabetes kan het bloedglucoseverlagend effect van orale antidiabetica en insuline potentiëren, vooral bij patiënten met nierinsufficiëntie. Thiaziden kunnen het bloedglucoseverlagend effect van orale antidiabetica en insuline tegengaan en kunnen diabetes uitlokken bij risicopatiënten.

De glucosespiegels moeten zorgvuldig worden gemonitord tijdens de start van de behandeling met elke component van Co-Inhibace.

Andere metabole stoornissen

Thiaziden kunnen het serumurinezuurgehalte verhogen en een acute jichtaanval uitlokken. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van Co-Inhibace bij patiënten met een voorgeschiedenis van jicht.

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van Co-Inhibace bij patiënten met porfyrie.

Chirurgie/anesthesie

Anesthetica met bloeddrukverlagende effecten kunnen hypotensie veroorzaken bij patiënten die ACE-remmers krijgen. Hypotensie in dat kader kan worden gecorrigeerd door volume-expansie.

Choroïdale effusie, acute myopie en secundair nauwe-kamerhoekglaucoom

Sulfonamide- of sulfonamidederivaten, waaronder hydrochloorthiazide, kunnen een idiosyncratische reactie veroorzaken die leidt tot choroïdale effusie met gezichtsvelddefect, voorbijgaande myopie en acuut nauwe-kamerhoekglaucoom. Symptomen, waaronder acuut optreden van verminderde gezichtsscherpte of oogpijn treden meestal op binnen uren of weken na starten met het geneesmiddel. Onbehandeld acuut geslotenkamerhoekglaucoom kan leiden tot permanent verlies van het gezichtsvermogen. De primaire behandeling is het zo snel mogelijk stoppen met innemen van het geneesmiddel. Overweging van directe medicamenteuze of operatieve behandelingen kan nodig zijn als de intraoculaire druk niet onder controle te brengen

is. Risicofactoren voor het ontwikkelen van acuut geslotenkamerhoekglaucoom kunnen een voorgeschiedenis van sulfonamide- of penicillineallergie zijn (zie rubrieken 4.3 en 4.8).

Aortastenose/hypertrofische cardiomyopathie

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van ACE-remmers bij patiënten met obstructieve hartaandoeningen (bv. mitraalstenose, aortastenose, hypertrofische cardiomyopathie) omdat het hartdebiet niet kan stijgen ter compensatie van systemische vasodilatatie, zodat er een risico is op ernstige hypotensie.

Co-Inhibace bevat lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Co-Inhibace bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Etniciteit

ACE-remmers zijn minder doeltreffend als antihypertensiva bij patiënten met een zwarte huidskleur. Die patiënten lopen ook een hoger risico op angio-oedeem.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interacties voornamelijk gerelateerd aan Cilazapril

Geneesmiddelen die het risico op angio-oedeem verhogen

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd vanwege het verhoogde risico op angio-oedeem (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) of vildagliptine kan een verhoogd risico geven op angio-oedeem (zie rubriek 4.4).

Dubbele blokkade van het RAAS

Klinische gegevens hebben aangetoond dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) via het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren gepaard gaat met een hogere incidentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en verminderde nierfunctie (zoals acuut nierfalen), in vergelijking met het gebruik van een enkel RAAS-werkend middel (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

Als behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen onder supervisie van een specialist plaatsvinden en moeten de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

De combinatie van een ACE-remmer met aliskiren is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of verminderde nierfunctie ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) en is niet aanbevolen bij andere patiënten (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Lithium

Reversibele verhoging van serum lithiumspiegels en toxiciteit zijn gerapporteerd gedurende gelijktijdig gebruik van lithium en ACE-remmers. Gelijktijdig gebruik van thiazide diuretica kan

het risico van lithium toxiciteit verhogen en versterkt het al verhoogde risico op lithium toxiciteit door ACE-remmers.

Het gebruik van cilazapril met lithium wordt niet aanbevolen, maar als de combinatie noodzakelijk blijkt te zijn, dient een nauwkeurige monitoring van de serum lithium spiegels plaats te vinden.

Andere antihypertensiva

Een additief effect kan worden waargenomen als Co-Inhibace wordt toegediend in combinatie met andere antihypertensiva.

Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers

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

Ciclosporine

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

Heparine

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

Diuretica (thiazide en lisdiuretica)

Voorafgaande behandeling met hoge doses diuretica kunnen resulteren in een volumedepletie en een risico op hypotensie als een behandeling met cilazapril gestart wordt (zie rubriek 4.4). Het hypotensieve effect kan gereduceerd worden door het stoppen van de diuretica, het verhogen van de zoutinname of door het starten van de behandeling met een lage dosis cilazapril.

Tricyclische antidepressiva/antipsychotica/anesthetica/narcotica

Gelijktijdig gebruik van bepaalde anesthetica, tricyclische antidepressiva en antipsychotica met ACE-remmers kan resulteren in een verdere verlaging van de bloeddruk (zie sectie 4.4)

Niet-steroidale ontstekingsremmende middelen (NSAID's) inclusief aspirine □ 3g/dag

Als ACE-remmers gelijktijdig toegediend worden met niet-steroidale ontstekingsremmende middelen (b.v. acetylsalicylzuur met ontstekingsremmende dosering, COX-2 remmers en niet selectieve NSAID's) kan een vermindering van het ontstekingsremmend effect optreden. Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en NSAID's kan leiden tot een verhoogd risico op vermindering van de nierfunctie, inclusief mogelijk acuut nierfalen, en een verhoging van de serumkaliumspiegel, vooral bij patiënten met een al slechte nierfunctie. De combinatie dient met de nodige zorg toegediend te worden, vooral bij ouderen. Patiënten dienen voldoende te drinken en er dient aandacht te zijn voor het monitoren van de nierfunctie na het starten van de gecombineerde therapie en daarna periodiek.

Sympathomimetica

Sympathomimetica kunnen het bloeddrukverlagend effect van ACE-remmers verminderen

Antidiabetica

Epidemiologische studies suggereren dat bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en antidiabetica (insulines orale hypoglykemische stoffen) een verhoogd bloedglucoseverlagend effect op kan treden met een risico op hypoglykemie. Dit fenomeen bleek meer voor te komen tijdens de eerste weken van het gecombineerd gebruik en bij patiënten met nierbeschadigingen.

Goud

Nitritoïde reacties (symptomen zijn o.a. roodheid in het gezicht, misselijkheid, overgeven en hypotensie) zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met goudinjecties (natrium aurothiomaleaat) en gelijktijdige ACE-remmers.

Andere

Er werden geen klinisch significante interacties waargenomen bij gelijktijdige toediening van Co-Inhibace en digoxine, nitraten, coumarineanticoagulantia en H₂-receptorantagonisten.

Interacties is voornamelijk gerelateerd aan hydrochloorthiazide*Digoxine*

Aangezien thiazide-geïnduceerde hypokaliëmie voor kan komen gedurende de behandeling met Co-Inhibace, kan het risico op aritmieën in verband met digoxine therapie verhoogd zijn. Het monitoren van de kaliumspiegel wordt geadviseerd.

Geneesmiddelen die torsades de pointes kunnen induceren

In verband op het risico op hypokaliëmie, dient hydrochloorthiazide voorzichtig gebruikt te worden als de patiënt gelijktijdig behandeld wordt met geneesmiddelen die torsades de pointes kunnen veroorzaken, zoals:

- Klasse Ia antiaritmica (b.v. kinidine, hydrokinidine, disopyramide)
- Klasse III antiaritmica (b.v. amiodaron, sotalol, defetilide, ibutilide)
- Sommige antipsychotica (b.v.) thioridazine, chloorpromazine, trifluoperazine, sulpiride, tiapride, haloperidol, droperidol)
- Andere geneesmiddelen (b.v. bepridil, cisapride, difemanil, halofantrine, ketanserine, pentamidine, terfenadine)

Niet-polariserende spierverslappers

Niet-polariserende spierverslappers dienen niet gelijktijdig toegediend te worden, in verband met mogelijke intensivering en verlenging van het spierverslappend effect.

Calcium zouten en vitamine D

Gelijktijdige toediening van hydrochloorthiazide samen met vitamine D of met calciumzouten kan de verhoging van het serumcalcium potentiëren.

Cholestyramine / colestipol

Cholestyramine en colestipol verminderen de absorptie van hydrochloorthiazide

Anticholinergica

Gelijktijdig gebruik van anticholinergica (b.v. atropine, biperiden) kan de biologische beschikbaarheid van hydrochloorthiazide vergroten, door verminderde maagdarmmobiliteit en verminderde lediging van de maag.

Amantadine

Gelijktijdige toediening van amantadine en hydrochlorothiazide kan de mogelijke bijwerkingen van amantadine versterken.

Cytotoxische geneesmiddelen (b.v. methotrexaat, cyclofosfamide)

Gelijktijdige toediening van hydrochloorthiazide en cytotoxische geneesmiddelen kan de eliminatie van het cytotoxische middel verminderen, en dus het risico op het ontwikkelen van myelodepressie verhogen

Jodiumbevattende contrastmiddelen

In het geval van dehydratie veroorzaakt door hydrochlorothiazide is er een verhoogd risico op acute nierbeschadiging, vooral als hogere doses jodiumbevattende contrastmiddelen worden toegediend.

Ciclosporine

Gelijktijdig toedienen van ciclosporine en hydrochloorthiazide kan het risico op het ontwikkelen van hyperuricemie en jichtachtige complicatie vergroten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Cilazapril

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

De epidemiologische aanwijzingen met betrekking tot het risico op teratogeniteit als gevolg van gebruik van ACE-remmers in het eerste trimester zijn niet overtuigend, hoewel een kleine verhoging van het risico niet uitgesloten kan worden. Patiënten die een zwangerschap plannen, moeten een andere bloeddrukverlagende behandeling krijgen waarvan het veiligheidsprofiel bij gebruik tijdens de zwangerschap bewezen is, tenzij voortzetting van de behandeling essentieel wordt geacht. Als een zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk worden stopgezet en moet indien nodig een andere behandeling worden gestart.

Blootstelling aan ACE-remmers tijdens het tweede en het derde trimester veroorzaakt humane foetotoxiciteit (verminderde nierfunctie, oligohydramnion, tragere verbening van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierinsufficiëntie, hypotensie, hyperkaliëmie). Bij blootstelling aan een ACE-remmer tijdens het tweede trimester van de zwangerschap, wordt een echografisch onderzoek van de nierfunctie en de schedel aanbevolen. Zuigelingen van wie de moeders ACE-remmers hebben ingenomen, moeten nauwgezet worden geobserveerd op hypotensie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Hydrochloorthiazide

Er is slechts beperkte ervaring met het gebruik van hydrochloorthiazide tijdens de zwangerschap, met name in het eerste trimester. Onderzoek bij dieren is niet toereikend. Hydrochloorthiazide

passeert de placenta. Op basis van de farmacologische werkzaamheid van hydrochloorthiazide kan het gebruik hiervan tijdens het tweede en derde trimester de foeto-placentaire perfusie verstoren en leiden tot foetale en neonatale effecten zoals icterus, verstoring van de elektrolytenbalans en trombocytopenie.

Hydrochloorthiazide mag niet worden gebruikt voor zwangerschapsoedeem, zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie, gezien het risico op verminderd plasmavolume en placentaire hypoperfusie zonder gunstig effect op het verloop van de ziekte. Hydrochloorthiazide mag niet worden gebruikt voor essentiële hypertensie bij zwangere vrouwen, behalve (in zeldzame situaties) als er geen andere behandeling kan worden gebruikt.

Borstvoeding

Cilazapril

Aangezien er geen informatie is over het gebruik van Co-Inhibace tijdens de periode van borstvoeding, wordt dit product niet aanbevolen en wordt een alternatieve behandeling met een bewezen beter veiligheidsprofiel bij borstvoeding aanbevolen, vooral bij het geven van borstvoeding aan pasgeborenen en te vroeg geboren kinderen.

Hydrochloorthiazide

Hydrochloorthiazide wordt in kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden. Hoge doses thiaziden die intense diurese veroorzaken, kunnen de melkproductie remmen. Het gebruik van Co-Inhibace gedurende de borstvoeding wordt niet aanbevolen. Als Co-Inhibace gedurende de borstvoeding wordt gebruikt, moeten de doses zo laag mogelijk worden gehouden.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen preklinische studies uitgevoerd om het effect op de vruchtbaarheid te onderzoeken met de vaste combinatie van cilazapril en hydrochlorothiazide.

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

Bij het besturen van een voertuig en het bedienen van machines moet er rekening mee worden gehouden dat af en toe duizeligheid en vermoeidheid kunnen optreden tijdens de behandeling met Vascase Plus (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

4.8 Bijwerkingen

a) Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De frequentste geneesmiddelbijwerkingen die worden waargenomen bij patiënten die ACE-remmers als monotherapie krijgen, zijn hoesten, huiduitslag en nierdisfunctie. Hoesten komt vaker voor bij vrouwen en niet-rokers. Als de patiënt de hoest kan verdragen, kan het redelijk zijn om de behandeling voort te zetten. In sommige gevallen kan het helpen om de dosering te verlagen. Aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen die nopen tot een stopzetting van de behandeling, treden op bij minder dan 5% van de patiënten die ACE-remmers als monotherapie krijgen.

De frequentste geneesmiddelbijwerking die wordt waargenomen bij patiënten die thiaziden als monotherapie krijgen, is duizeligheid. Sommige biochemische en metabole afwijkingen die optreden bij behandeling met thiazidediuretica lijken te verminderen bij gelijktijdige toediening van cilazapril. Aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen die nopen tot een stopzetting van de behandeling, treden op bij ongeveer 0,1% van de patiënten die thiaziden als monotherapie krijgen.

Het totale risico op bijwerkingen als gevolg van behandeling met Co-Inhibace is vergelijkbaar met dat bij patiënten die cilazapril-monotherapie krijgen.

b) Lijst van bijwerkingen

De volgende lijst van bijwerkingen is afgeleid van klinische studies en postmarketinggegevens en omvat de bijwerkingen die werden gezien bij patiënten die een behandeling kregen met cilazapril en/of andere ACE-remmers alleen, hydrochloorthiazide en/of andere thiazidediuretica alleen, en bij patiënten die combinatietherapie kregen. De ramingen van de frequentie zijn gebaseerd op het percentage patiënten dat elke bijwerking heeft gerapporteerd in klinische studies met Co-Inhibace met in totaal 1097 patiënten. Bijwerkingen die niet werden waargenomen in klinische studies met Co-Inhibace maar wel werden gerapporteerd met een van beide componenten in monotherapie of andere ACE-remmers of thiazidediuretica of die werden gemeld in postmarketingrapporten, worden geclassificeerd als “soms” ($< 1/100$) als de frequentie niet precies bekend is. De categorie “soms” omvat ook “zelden” ($\geq 1/10.000$ en $< 1/1000$) en “zeer zelden” ($< 1/10.000$), die in de SPC van andere producten worden gebruikt.

De frequentie categorieën zijn als volgt:

Zeer vaak	$\geq 1/10$
Vaak	$\geq 1/100$ en $< 1/10$
Soms	$< 1/100$
Zelden	$\square 1/10.000$ en $< 1/1.000$
Zeer zelden	$< 1/10.000$
niet bekend	kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

Bijwerkingen van cilazapril

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Soms

Neutropenie, agranulocytose, trombopenie, anemie

Immuunsysteemaandoeningen

Soms

Angio-oedeem (kan het gezicht, de lippen, de tong, de larynx of het maag-darmkanaal aantasten) (zie rubriek 4.4), anafylaxie (zie rubriek 4.4), lupusachtig syndroom (mogelijke symptomen zijn vasculitis, spierpijn, artralgie/artritis, positieve antinucleaire factor, verhoogde bezinkingssnelheid, eosinofilie en leukocytose)

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak

Hoofdpijn

Soms

Dysgeusie, ischemie van de hersenen, transient ischaemic attack, ischemisch CVA, perifere neuropathie

Hartaandoeningen

Soms

Myocardischemie, angina pectoris, tachycardie, hartkloppingen, myocardinfarct, ritmestoornis

Bloedvataandoeningen

Vaak

Duizeligheid

Soms

Hypotensie, posturale hypotensie (zie rubriek 4.4). Mogelijke symptomen van hypotensie zijn syncope, zwakte, duizeligheid en gezichtsstoornissen.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak

Hoest

Soms

Dyspneu, bronchospasme, rhinitis, interstitieel longlijden, bronchitis, sinusitis

Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak

Nausea

Soms

Droge mond, afteuze stomatitis, verminderde eetlust, diarree, braken, glossitis, pancreatitis

Lever- en galaandoeningen

Soms

Abnormale leverfunctietest (met inbegrip van transaminasen, bilirubine, alkalische fosfatase, gamma-GT), cholestatische hepatitis met of zonder necrose

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms

Rash, maculopapuleuze rash, psoriasisachtige dermatitis, psoriasis (exacerbatie), lichen planus, exfoliatieve dermatitis, urticaria, erythema multiforme, Stevens-Johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse, bulleus pemfigoïd, Kaposisarcoom, vasculitis/purpura, fotosensibilisatiereacties, alopecia, onycholyse

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Soms

Spierkrampen, spierpijn, gewrichtspijn

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms

Verminderde nierfunctie, acute nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4), verhoogd bloedcreatininegehalte, verhoogd bloedureumgehalte, hyperkaliëmie, hyponatriëmie, proteïnurie, nefrotisch syndroom, nefritis

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Soms

Seksuele disfunctie, gynaecomastie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak

Vermoeidheid

Soms

Overmatig zweten, rood worden, asthenie, slaapstoornis

Bijwerkingen van hydrochloorthiazide

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Soms

Trombopenie, hemolytische anemie, beenmergfalen, neutropenie

Immuunsysteemaandoeningen

Soms

Overgevoeligheid (angio-oedeem, anafylaxie), lupusachtig syndroom

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Soms

Hypokaliëmie, hyponatriëmie, hypochloremie, hypomagnesiëmie, hypercalciëmie, hypocalciurie, hypovolemie/uitdroging, metabole alkalose, hyperglykemie, hyperurikemie, jicht, hypercholesterolemie (verhoogde totale, LDL- en VLDL-cholesterol), hypertriglyceridemie

Psychische stoornissen

Soms

Slaapstoornis, depressie

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak

Duizeligheid

Soms

Verwardheid

Oogaandoeningen

Soms

Verminderde traansecretie, gezichtsstoornis, xanthopsie

niet bekend

Acute myopie, acuut nauwe-kamerhoekglaucoom, choroïdale effusie

Hartaandoeningen

Soms

Aritmie

Bloedvataandoeningen

Soms

Hypotensie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms

Interstitiële pneumonitis, acuut longoedeem

Zeer zelden

‘Acute respiratory distress’-syndroom (ARDS) (zie rubriek 4.4)

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak

Nausea

Soms

Droge mond, sialoadenitis, verminderde eetlust, pancreatitis

Lever- en galaandoeningen

Soms

Cholestatische icterus

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms

Rash, fotosensibilisatie, pseudoporfyrie, cutane vasculitis

Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)

niet bekend

Niet-melanome huidkanker (basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom)

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Soms

Spiërkrampen

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms

Interstitiële nefritis, verminderde nierfunctie

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Soms

Seksuele disfunctie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak

Vermoeidheid

c) Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hypotensie en posturale hypotensie kunnen optreden bij de start van de behandeling of bij het verhogen van de dosering, vooral bij risicopatiënten (zie rubriek 4.4).

Verminderde nierfunctie en acute nierinsufficiëntie treden vaker op bij patiënten met ernstig hartfalen, nierarteriestenose, een vooraf bestaande nieraandoening en volumedepletie (zie rubriek 4.4).

Gevallen van ischemie van de hersenen, transient ischaemic attack en ischemisch CVA, die zelden worden gerapporteerd bij gebruik van ACE-remmers, kunnen te wijten zijn aan hypotensie bij patiënten met een onderliggend cerebrovasculair lijden. Zo kan ook myocardischemie te wijten zijn aan hypotensie bij patiënten met onderliggend ischemisch hartlijden.

Hypokaliëmie kan optreden bij patiënten die Co-Inhibace krijgen, hoewel minder vaak dan bij patiënten die thiaziden als monotherapie krijgen.

Het risico op hyponatriëmie is groter bij vrouwen, patiënten met hypokaliëmie en een lage inname van natrium/opgeloste stoffen en bij ouderen.

De elektrolyten en de nierfunctie moeten worden gemonitord bij alle patiënten die Co-Inhibace krijgen.

Hoofdpijn is een vaak gemelde bijwerking, hoewel de incidentie van hoofdpijn groter is bij patiënten die een placebo krijgen dan bij degenen die cilazapril + hydrochloorthiazide krijgen.

Niet-melanome huidkanker: Op basis van beschikbare gegevens van epidemiologische onderzoeken werd een cumulatief dosisafhankelijk verband tussen HCTZ en NMSC waargenomen (zie ook rubriek 4.4 en 5.1).

De frequentie van bijwerkingen toe te schrijven aan cilazapril, die voorkomen bij patiënten die combinatietherapie (cilazapril + hydrochloorthiazide) krijgen, kan afwijken van de frequentie die gezien wordt bij patiënten die cilazapril monotherapie krijgen. Redenen hiervoor kunnen zijn (i) verschillen tussen de doel populatie behandeld met Co-Inhibace en Vascase, (ii) verschillen in de dosis cilazapril en (iii) specifieke effecten van de combinatietherapie.

d) Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL	Postbus 97 1000 BRUSSEL Madou
----------------------------------	-------------------------------------

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Beperkte gegevens zijn bekend over overdosering bij de mens.

Symptomen

Symptomen die verband houden met overdosering van ACE-remmers kunnen hypotensie, circulatoire shock, elektrolyten onbalans, nierfalen, hyperventilatie, tachycardie, hartkloppingen, bradycardie, duizeligheid, angsten en hoesten zijn.

Bij patiënten die daar gevoelig voor zijn (bijv. prostaathyperplasie) kan hydrochloorthiazideoverdosering acute urineretentie veroorzaken.

Behandeling

De aanbevolen behandeling van Co-Inhibace overdosering is een intraveneuze infusie van natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing. Als hypotensie optreedt, dienen de patiënten in een shock positie geplaatst te worden. Indien beschikbaar kan behandeling met een angiotensine II infuus en/of catecholaminen ook overwogen worden.

Pacemakerbehandeling is geïndiceerd voor therapieresistente bradycardie, vitale functies, serumelektrolytspiegels en creatinineconcentraties dienen continu in de gaten gehouden te worden.

Indien nodig kan cilazaprilaat, de werkzame vorm van cilazapril, uit het lichaam worden verwijderd door hemodialyse (zie rubriek 4.4).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antihypertensivum; ACE-remmer en diureticum, ATC-code: C09BA08

Werkingsmechanisme

Co-Inhibace is een combinatie van cilazapril en hydrochloorthiazide. De bloeddrukverlagende effecten van cilazapril en hydrochloorthiazide in de combinatie zijn additief waardoor een hoger percentage patiënten met hypertensie goed reageert, inclusief een grotere bloeddrukdaling, dan bij toediening van cilazapril of hydrochloorthiazide in monotherapie. Co-Inhibace is zeer doeltreffend bij de behandeling van hypertensie en het effect houdt 24 uur aan.

Cilazapril wordt omgezet tot zijn actieve metaboliet, cilazaprilaat, een specifieke langwerkende remmer van het angiotensineconverterend enzym (ACE), die het renine-angiotensine-aldosteronsysteem onderdrukt en daardoor ook de omzetting van inactief angiotensine I in angiotensine II, een krachtige vasoconstrictor. Bij de aanbevolen dosering houdt het effect van cilazapril bij hypertensiepatiënten gedurende tenminste 24 uur aan.

Hydrochloorthiazide is een thiazide-diureticum, dat werkt als vloeistofuitscheidende en bloeddrukverlagende stof door het verminderen van stoffen die de tubulaire heropname van natrium in het verdunnende segment van de cortex verhogen. Het verhoogt de uitscheiding van natrium en chloride in de urine en in mindere mate de uitscheiding van kalium en magnesium en verhoogt daardoor de urineuitscheiding en geeft een antihypertensief effect. Het gebruik van deze stof verhoogt de plasmarenineactiviteit en aldosteron-uitscheiding, wat leidt tot een verlaging van serumkalium.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In studies met Co-Inhibace werd aangetoond dat de combinatie cilazapril en hydrochloorthiazide eenmaal daags in verschillende doseringen de systolische en de diastolische bloeddruk verlaagde in vergelijking met placebo 24 uur na toediening, tot een niveau dat zowel statistisch als klinisch van belang is. De combinatie in verschillende doseringen gaf een sterkere daling van de bloeddruk dan de twee individuele componenten apart. Bij patiënten die niet reageren op 5 mg cilazapril als monotherapie, verbetert de toevoeging van hydrochloorthiazide in een lage dosering van 12,5 mg eenmaal daags de respons op behandeling sterk. De combinatie is doeltreffend ongeacht leeftijd, geslacht en ras.

Dubbele blokkade van het RAAS

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

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

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

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

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

Niet-melanome huidkanker

Op basis van beschikbare gegevens van epidemiologische onderzoeken werd een cumulatief dosisafhankelijk verband tussen HCTZ en NMSC waargenomen. Eén onderzoek omvatte een populatie die bestond uit 71 533 gevallen van BCC en 8629 gevallen van SCC die werden gekoppeld aan respectievelijk 1 430 833 en 172 462 populatiecontroles. Een hoog gebruik van HCTZ ($\geq 50\ 000$ mg cumulatief) werd in verband gebracht met een aangepaste AR van 1,29 (95% BI: 1,23-1,35) voor BCC en 3,98 (95% BI: 3,68-4,31) voor SCC. Er werd voor zowel BCC als SCC een duidelijk cumulatief dosisafhankelijk verband waargenomen. Een ander onderzoek wees op een mogelijk verband tussen lipkanker (SCC) en blootstelling aan HCTZ: 633 gevallen van lipkanker werden gekoppeld aan 63 067 populatiecontroles met behulp van een risicogestuurde bemonsteringsstrategie. Er werd een cumulatief dosisafhankelijk verband aangetoond met een aangepaste AR van 2,1 (95% BI: 1,7-2,6) stijgend tot AR 3,9 (3,0-4,9) voor hoog gebruik ($\sim 25\ 000$ mg) en AR 7,7 (5,7-10,5) voor de hoogste cumulatieve dosis ($\sim 100\ 000$ mg) (zie ook rubriek 4.4).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Cilazapril wordt goed geabsorbeerd na orale toediening van Co-Inhibace en wordt door esterklieving snel omgezet in de werkzame vorm, cilazaprilaat. De biologische beschikbaarheid van cilazaprilaat na orale toediening van cilazapril bedraagt ongeveer 60%, te oordelen naar gegevens over de urinaire recuperatie. De maximale plasmaconcentraties van cilazaprilaat worden consistent bereikt binnen 2 uur.

Hydrochloorthiazide wordt na orale toediening van Co-Inhibace snel geabsorbeerd. De maximale plasmaconcentraties worden bereikt binnen 2 uur na toediening. De biologische beschikbaarheid

van hydrochloorthiazide na een orale dosis is ongeveer 65%, te oordelen naar de urinaire recuperatie.

De AUC-waarden van cilazaprilaat en hydrochloorthiazide stijgen in verhouding tot de dosering van cilazapril en hydrochloorthiazide in het combinatiepreparaat. De farmacokinetische parameters van cilazaprilaat veranderen niet bij verhoging van de dosering van de hydrochloorthiazidecomponent. Gelijktijdige toediening van cilazapril en hydrochloorthiazide heeft geen effect op de biologische beschikbaarheid van cilazapril of hydrochloorthiazide. Toediening van cilazapril en hydrochloorthiazide in aanwezigheid van voedsel verlengt de T_{max} van cilazaprilaat met 1,5 uur en verlaagt de C_{max} met 24%. De T_{max} van hydrochloorthiazide neemt dan toe met 1,4 uur en de C_{max} daalt met 14% zonder effect op de totale biologische beschikbaarheid van beide geneesmiddelen, te oordelen naar de AUC_{0-24} -waarde. Dat wijst erop dat er invloed is op de snelheid, maar niet op de mate van absorptie van beide geneesmiddelen.

Distributie

Het distributievolume van cilazaprilaat bedraagt ongeveer 0,5 tot 0,7 l/kg. De plasma-eiwitbinding bedraagt ongeveer 25% tot 30%.

Hydrochloorthiazide bindt zich voor 65% aan plasmaproteïnen; het relatieve distributievolume bedraagt 0,5 tot 1,1 l/kg.

Eliminatie

Cilazaprilaat wordt in onveranderde vorm door de nieren uitgescheiden met een effectieve halfwaardetijd van ongeveer 9 uur.

Hydrochloorthiazide wordt grotendeels in onveranderde vorm door de nieren uitgescheiden met een halfwaardetijd van 7 tot 11 uur.

Farmacokinetiek in speciale populaties

Nierinsufficiëntie:

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie worden hogere plasmaconcentraties van cilazaprilaat waargenomen dan bij patiënten met een normale nierfunctie doordat de klaring van het geneesmiddel vermindert als de creatinineklaring daalt. Er is geen eliminatie bij patiënten met volledige nierinsufficiëntie, maar hemodialyse verlaagt de concentraties van cilazapril en cilazaprilaat in beperkte mate.

Renale excretie van hydrochloorthiazide is verminderd bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Renale hydrochloorthiazideklaring verloopt evenredig met de creatinineklaring. Dit resulteert in verhoogde plasmaconcentraties hydrochloorthiazide, die langzamer verminderen dan bij patiënten met een normale nierfunctie.

Ouderen:

Bij oudere patiënten met een voor hun leeftijd normale nierfunctie kunnen de plasmaconcentraties van cilazaprilaat tot 40% hoger zijn en kan de klaring 20% lager zijn dan bij jongere patiënten. Beperkte gegevens suggereren dat de systemische klaring van hydrochloorthiazide verminderd is bij zowel gezonde als hypertensieve oudere patiënten in verhouding tot jonge gezonde vrijwilligers.

Leverinsufficiëntie:

Bij patiënten met levercirrose werden verhoogde plasmaconcentraties en een verminderde plasma- en renale klaring waargenomen. Leverziekten hebben geen significant effect op de farmacokinetiek van hydrochloorthiazide.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteit

De acute orale toxiciteit van cilazapril is laag. De gemiddelde letale doses bij ratten, muizen en cynomolgusapen waren hoger dan 2000 mg/kg lichaamsgewicht. De acute orale toxiciteit van cilazapril bij muizen nam niet toe in combinatie met hydrochloorthiazide.

Net zoals met andere ACE-remmers waren de nieren het primaire doel van systemische toxiciteit in studies van subchronische en chronische toxiciteit met cilazapril alleen. De bevindingen waren verhoogde plasmaconcentraties van ureum en creatinine en verdikking van de glomerulaire arterioli, soms met hyperplasie van de juxtaglomerulaire cellen. Die veranderingen zijn reversibel en zijn een gevolg van een overmatige farmacodynamische activiteit van cilazapril, die enkel optreedt bij toediening van doses die vele malen hoger zijn dan de doses die worden gebruikt bij de mens. In studies van subchronische en chronische toxiciteit van hydrochloorthiazide bij ratten en honden werden geen duidelijke afwijkingen waargenomen, uitgenomen veranderingen van de elektrolytenhuishouding (hypokaliëmie). In studies met de combinatie van cilazapril en hydrochloorthiazide werden dezelfde bevindingen waargenomen als met cilazapril alleen. De belangrijkste effecten van de combinatie waren vermindering van het door het thiazide veroorzaakte kaliumverlies en verminderde motorische activiteit bij toediening van hoge doses bij apen.

Carcinogeen potentieel

Er waren geen aanwijzingen van een carcinogeen potentieel van cilazapril en geen relevante bevindingen met hydrochloorthiazide bij muizen en ratten. Er werden geen tests van het carcinogene potentieel uitgevoerd met de combinatie.

Mutageniciteit

Cilazapril vertoonde geen mutagene of genotoxische effecten in verschillende in-vitro- en in-vivomutageniciteitstests. De combinatie van cilazapril en hydrochloorthiazide veroorzaakte geen tekenen van een mutageen potentieel die relevant zouden zijn voor de therapeutische behandeling.

Effect op de vruchtbaarheid

Er werden met de combinatie geen studies uitgevoerd naar het effect op de peri- en postnatale performantie en de vruchtbaarheid.

Teratogeniciteit

Cilazapril was niet teratogeen bij ratten en cynomolgusapen. Net zoals met andere ACE-remmers werden er tekenen van foetotoxiciteit waargenomen bij ratten. De belangrijkste bevindingen waren een hoger verlies voor implantatie en minder levensvatbare foetussen. Dat deed zich enkel voor bij toediening van een dosis van 50 mg/kg, een dosis die vele malen hoger is dan de therapeutische dosis bij de mens. Een iets hogere incidentie van dilatatie van het bekken werd waargenomen bij ratten bij toediening van 5 mg/kg/dag. Cilazapril had geen effect op de vruchtbaarheid van mannetjes- of wijfjesratten. Er waren geen aanwijzingen van teratogeniciteit met de combinatie van cilazapril en hydrochloorthiazide bij ratten en muizen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

lactose monohydraat, maïszetmeel, natriumstearylfumaraat, hypromellose 3 cP, talk

Omhulling:

hypromellose 6 cP, talk, titaandioxide (E171), rood ijzeroxide (E172).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doosjes met 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98 filmomhulde tabletten in blisterverpakkingen Aluminium/Aluminium.

Amber flessen zonder droogmiddel met verzegelde polyethyleen schroefdop met 28 of 100 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH, Ziegelhof 24, 17489 Greifswald, Duitsland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Blisterverpakking: BE173975

Fles: BE440431

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

9 april 1996 / 20 juni 2008 / 19 juli 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

02/2022

Datum van goedkeuring van de tekst : 05/2022

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten: <http://www.fagg-afmps.be/nl/>