

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Co-Lisinopril Teva 20/12,5 mg tabletten

### **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke tablet bevat lisinoprildihydraat overeenkomend met lisinopril 20 mg en hydrochloorthiazide 12,5 mg.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Tablet.

Witte, ovale, licht gewelfde tabletten, met de inscriptie "LZ20" aan de ene zijde en een breukstreep aan de andere zijde.

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

Behandeling van essentiële hypertensie.

Co-Lisinopril Teva met vaste dosiscombinatie (20 mg lisinopril en 12,5 mg hydrochloorthiazide) is aangewezen bij patiënten van wie de bloeddruk niet adequaat onder controle wordt gehouden met lisinopril alleen (of hydrochloorthiazide alleen).

#### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

##### Dosering

De selectie van een geschikte antihypertensieve dosis lisinopril en hydrochloorthiazide hangt af van de klinische evaluatie van de patiënt.

De toediening van de vaste combinatie lisinopril en hydrochloorthiazide is gewoonlijk aanbevolen na dosistitratie met de individuele bestanddelen.

Indien klinisch verantwoord kan een directe overgang van monotherapie naar een vaste combinatie overwogen worden.

Co-Lisinopril Teva 20/12,5 mg tabletten kan toegediend worden aan patiënten van wie de bloeddruk niet adequaat onder controle wordt gehouden door 20 mg lisinopril alleen.

Een maximale dagelijkse dosis van 40 mg lisinopril/25 mg hydrochloorthiazide mag niet overschreden worden.

##### *Voorafgaande behandeling met diuretica*

De therapie met diuretica dient twee à drie dagen vóór de start van de behandeling met lisinopril/hydrochloorthiazide te worden gestopt. Indien dit niet mogelijk is, dient de behandeling gestart te worden met lisinopril alleen, met een dosis van 2,5 mg.

## Specifieke populaties

### *Nierinsufficiëntie*

De combinatie van lisinopril/hydrochloorthiazide is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min). Bij patiënten met een creatinineklaring tussen 30 en 80 ml/min kan de combinatie gebruikt worden na titratie van de individuele bestanddelen.

De aanbevolen initiële dosis lisinopril als monotherapie voor deze patiënten bedraagt 5-10 mg (zie rubriek 4.4).

### *Ouderen*

Klinische studies over de combinatie lisinopril en hydrochloorthiazide hebben niet aangetoond dat veranderingen in werkzaamheid of tolerantie samenhangen met leeftijd. Zie bovenvermelde rubriek "Nierinsufficiëntie".

### *Pediatrische patiënten*

Veiligheid en werkzaamheid van lisinopril/hydrochloorthiazide zijn niet vastgesteld bij kinderen.

### Wijze van toediening

Co-Lisinopril Teva dient eenmaal per dag te worden ingenomen.

## 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of andere angiotensineconversie-enzym(ACE-)remmers of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Overgevoeligheid voor hydrochloorthiazide of andere sulfonamide geneesmiddelen.
- Voorgeschiedenis van angio-oedeem bij behandeling met een ACE-remmer in het verleden.
- Erfelijk of idiopathisch angio-oedeem.
- Ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min.).
- Anurie.
- Ernstige leverinsufficiëntie.
- Het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).
- Het gelijktijdig gebruik van Co-Lisinopril Teva met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).
- Gelijktijdig gebruik met sacubitril/valsartan. De behandeling met lisinopril 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

### Lisinopril

#### *Symptomatische hypotensie*

Symptomatische hypotensie werd zelden waargenomen bij ongecompliceerde hypertensieve patiënten. Bij hypertensieve patiënten die lisinopril krijgen, zal hypotensie vaker voorkomen indien de patiënt een volume-depletie heeft bijv. door behandeling met diuretica, zoutarm dieet, dialyse, diarree of braken, of een ernstige renine-afhankelijke hypertensie heeft (zie rubrieken 4.5 en 4.8). Bij patiënten met hartfalen, met of zonder geassocieerde nierinsufficiëntie, werd symptomatische hypotensie waargenomen. Patiënten met ernstigere vormen van hartfalen, zoals weerspiegeld door het gebruik van hoge doses lisduretica, hyponatriëmie of functionele nierinsufficiëntie, hebben hierop meer kans. Bij deze patiënten dient de

elektrolytenbalans regelmatig, met passende tussenpozen te worden gecontroleerd. Bij patiënten met een verhoogd risico op symptomatische hypotensie, dient de start van de behandeling en dosisaanpassing onder nauwlettend medisch toezicht te gebeuren. Bijzondere aandacht dient uit te gaan naar patiënten met ischemische hart- of cerebrovasculaire ziekte bij wie een aanzienlijke bloeddrukdaling zou kunnen leiden tot een myocardinfarct of cerebrovasculair accident.

Indien hypotensie optreedt, dient de patiënt in achteroverliggende positie te worden geplaatst en, indien nodig, een intraveneuze infusie van een normale zoutoplossing te krijgen. Een tijdelijke hypotensieve respons is geen contra-indicatie voor verdere doses. Wanneer het bloedvolume en de bloeddruk effectief zijn hersteld, kan de behandeling met een lagere dosis worden voortgezet of kan met één van beide componenten worden behandeld.

Bij sommige patiënten met hartfalen die een normale of lage bloeddruk hebben, kan een bijkomende daling van de systemische bloeddruk voorkomen met lisinopril. Dit effect is geanticipeerd en is gewoonlijk geen reden om de behandeling stop te zetten. Indien hypotensie symptomatisch wordt, kan een vermindering van de dosis of stopzetting van lisinopril nodig zijn.

#### *Aorta- en mitralisklep stenose/hypertrofische cardiomyopathie*

Zoals met andere ACE-remmers dient lisinopril met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten met mitralisklep stenose en een obstructie in de uitgang van het linker ventrikel zoals aortastenose of hypertrofische cardiomyopathie.

#### *Nierinsufficiëntie*

Zie rubriek 4.2.

Bij patiënten met hartfalen kan hypotensie na het starten van de behandeling met ACE-remmers leiden tot verdere vermindering van de nierfunctie. Acut nierfalen, gewoonlijk reversibel, werd in dit geval gemeld.

Bij sommige patiënten met bilaterale renale arteriële stenose of met een stenose van de arterie naar één nier, die behandeld werden met ACE-remmers, werden verhogingen waargenomen van het bloedureum en de serumcreatinine, gewoonlijk reversibel na onderbreking van de behandeling. Dit kan vooral gebeuren bij patiënten met nierinsufficiëntie. Indien er ook sprake is van renovasculaire hypertensie, is er een verhoogd risico op ernstige hypotensie en nierinsufficiëntie. Bij deze patiënten dient de behandeling te beginnen onder nauw medisch toezicht met lage doses en een voorzichtige dosistitratie. Aangezien een behandeling met diuretica hiertoe kan bijdragen, moet deze worden gestopt en de nierfunctie gecontroleerd worden tijdens de eerste weken van de lisinoprilbehandeling.

Sommige hypertensieve patiënten zonder duidelijke voorafbestaande renale ziekte vertoonden verhogingen van het bloedureum en de serumcreatinine, gewoonlijk van minieme en voorbijgaande aard, vooral wanneer lisinopril tegelijkertijd met een diureticum werd gegeven. De kans is groter dat dit gebeurt bij patiënten met een voorafbestaande verminderde nierfunctie. Een dosisverlaging en/of stopzetting van het diureticum en/of lisinopril kan nodig zijn.

#### *Patiënten met niertransplantatie*

Mag niet gebruikt worden aangezien er geen ervaring bestaat met lisinopril bij patiënten met een recente niertransplantatie.

#### *Overgevoeligheid/Angio-oedeem*

Angio-oedeem van gezicht, extremiteiten, lippen, tong, glottis en/of larynx werd zelden gerapporteerd bij patiënten behandeld met angiotensineconversie-enzymremmers, waaronder lisinopril. Dit kan op elk moment van de therapie gebeuren. In deze gevallen moet lisinopril onmiddellijk stopgezet worden en een geschikte behandeling en controle dienen te worden opgestart teneinde zeker te zijn dat de symptomen volledig weg zijn alvorens de patiënt te laten gaan. Zelfs wanneer enkel een zwelling van de tong optreedt, zonder ademhalingsproblemen, kan het zijn dat deze patiënten voor langere tijd geobserveerd moeten worden aangezien de behandeling met antihistamines en corticosteroiden niet altijd voldoende is.

Héél zelden werden dodelijke gevallen gerapporteerd als gevolg van angio-oedeem geassocieerd met larynxoedeem of tongoedeem. Patiënten bij wie de tong, glottis of larynx is aangetast, hebben kans op een obstructie van de luchtwegen, vooral die patiënten die reeds aan de luchtwegen werden geopereerd. In dergelijke gevallen dient een urgentiebehandeling onmiddellijk te worden toegediend. Deze kan bestaan uit toediening van adrenaline en/of behoud van een open luchtweg. De patiënt dient onder nauw medisch toezicht te worden geplaatst tot de symptomen volledig weg zijn en blijven.

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

Patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem die niet geassocieerd wordt met een behandeling met een ACE-remmer kunnen een verhoogd risico op angio-oedeem hebben wanneer zij een ACE-remmer toegediend krijgen (zie rubriek 4.3).

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 lisinopril worden gestart. Behandeling met lisinopril 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.

Het risico op angio-oedeem kan ook hoger zijn bij patiënten die gelijktijdig met een ACE-remmer en een weefselplasminogeenactivator worden behandeld (zie rubriek 4.5).

#### *Anafylactoïde reacties bij hemodialysepatiënten*

Het gebruik van lisinopril/hydrochloorthiazide is niet geïndiceerd bij patiënten die dialyse nodig hebben door nierfalen. Anafylactoïde reacties werden gerapporteerd bij patiënten die bepaalde hemodialyseprocedures ondergingen (bijv. met de high flux-membranen AN 69 en gedurende lagedensiteitslipoproteïne (LDL)-afereze met dextraansulfaat) en tegelijk behandeld worden met een ACE-remmer. Bij deze patiënten dient een ander type dialysemembraan of een andere klasse van antihypertensieve stof in overweging te worden genomen.

#### *Anafylactoïde reacties tijdens lagedensiteitslipoproteïne (LDL) afereze*

In zeldzame gevallen hebben patiënten die ACE-remmers kregen tijdens lagedensiteitslipoproteïne (LDL) afereze met dextranulfaat levensbedreigende anafylactoïde reacties ondervonden. Deze symptomen kunnen worden vermeden door een tijdelijke onderbreking van de behandeling met ACE-remmers vóór elke afereze.

#### *Desensibilisatie*

Patiënten die ACE-remmers krijgen tijdens een desensibilisatiebehandeling (bijv. hymenoptera vergif) hebben langdurige anafylactoïde reacties. Bij dezelfde patiënten werden deze reacties vermeden toen de ACE-remmers tijdelijk werden stopgezet maar deze kwamen terug na het onopzettelijk terug toedienen van het geneesmiddel.

#### *Leveraandoeningen*

Zelden werden ACE-remmers geassocieerd met een syndroom dat begint met cholestatische geelzucht of hepatitis en evolueert tot plots optredende necrose en (soms) de dood. Men begrijpt het mechanisme van dit syndroom niet. Patiënten die lisinopril/hydrochloorthiazide innemen en geelzucht of belangrijke

verhogingen van leverenzymen krijgen, moeten stoppen met lisinopril/hydrochloorthiazide en een geschikte medische follow-up krijgen.

#### *Neutropenie/agranulocytose*

Neutropenie/agranulocytose, trombocytopenie en anemie werden gerapporteerd bij patiënten die ACE-remmers toegediend krijgen. Bij patiënten met een normale nierfunctie en geen andere complicerende factoren komt neutropenie zelden voor. Neutropenie en agranulocytose zijn reversibel na stopzetting van de ACE-remmer. Lisinopril dient met uiterste voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een collageen vasculaire ziekte, een immunosuppressieve therapie, een behandeling met allopurinol of procaïnamide, of een combinatie van deze complicerende factoren, in het bijzonder in geval van voorafbestaande nierinsufficiëntie. Sommigen van deze patiënten kregen ernstige infecties die in bepaalde gevallen niet reageerden op een intensieve behandeling met antibiotica. Indien lisinopril bij deze patiënten wordt gebruikt, is het aangewezen het aantal witte bloedcellen geregeld te controleren en de patiënten dienen te weten dat zij elk teken van infectie dienen te rapporteren.

#### *Ras*

ACE-remmers veroorzaken vaker angio-oedeem bij negroïde patiënten dan bij niet-negroïde patiënten. Zoals met andere ACE-remmers kan lisinopril minder doeltreffend zijn voor het verlagen van de bloeddruk bij negroïde patiënten dan bij niet-negroïde patiënten, mogelijk wegens een hogere prevalentie van laag-renine gehalten bij de negroïde hypertensieve bevolking.

#### *Hoest*

Hoest werd gerapporteerd met het gebruik van ACE-remmers. Kenmerkend is dat de hoest niet-productief is, aanhoudt en verdwijnt na stopzetting van de therapie. Hoest die geïnduceerd wordt door een ACE-remmer moet beschouwd worden als een deel van de differentiële diagnose van hoest.

#### *Chirurgie/anesthesie*

Bij patiënten die een belangrijke operatie ondergaan of tijdens anesthesie met stoffen die tot hypotensie leiden, kan lisinopril angiotensine II vorming secundair aan compenserende renine-vrijgave blokkeren. Indien hypotensie optreedt en deze wordt beschouwd als zijnde het gevolg van dit mechanisme, kan het gecorrigeerd worden door volume-expansie.

#### *Serumkalium*

Verhogingen van het kaliumgehalte in het serum werden waargenomen bij sommige patiënten behandeld met ACE-remmers, waaronder lisinopril. Patiënten met een risico op ontwikkeling van hyperkaliëmie zijn deze met nierinsufficiëntie, diabetes mellitus, hypoaldosteronisme.

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 (bijv. spironolacton, triamteren of amiloride), 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).

Indien het gelijktijdige gebruik van bovenvermelde stoffen geschikt wordt bevonden, is regelmatige controle van het kaliumgehalte in het serum aanbevolen (zie rubriek 4.5).

#### *Diabetespatiënten*

Bij diabetische patiënten die behandeld worden met orale antidiabetische stoffen of insuline, dient de glycemische controle van nabij te worden gevolgd tijdens de eerste maand van de behandeling met een ACE-remmer (zie rubriek 4.5).

#### *Lithium*

De combinatie van lithium en lisinopril is over het algemeen niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

#### *Zwangerschap*

Een behandeling met ACE-remmers mag niet gestart worden tijdens de zwangerschap. Tenzij voortdurende behandeling met ACE-remmers noodzakelijk geacht wordt, moeten patiënten die zwanger willen worden overgezet worden op een andere antihypertensieve behandeling die een vastgesteld veiligheidsprofiel heeft dat geschikt is voor gebruik tijdens de zwangerschap. Als zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk gestopt worden en moet eventueel een vervangende behandeling gestart worden (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

#### *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.

#### *Hydrochloorthiazide*

##### *Nierinsufficiëntie*

Bij patiënten met nieraandoeningen kunnen thiazides azotemie bespoedigen. Bij patiënten met nierinsufficiëntie kunnen cumulatieve effecten van de geneesmiddelen ontstaan. Indien er een progressieve nierinsufficiëntie ontstaat, gekenmerkt door een stijging van niet-proteïne stikstof, is zorgvuldige afweging van de therapie noodzakelijk, en dient staken van de diureticatherapie in overweging te worden genomen (zie rubriek 4.3).

##### *Leverinsufficiëntie*

Thiazides dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een gestoorde leverfunctie of progressieve leverziekte, aangezien kleine veranderingen in vocht- en elektrolytenbalans hepatische coma kunnen uitlokken (zie rubriek 4.3).

##### *Metabole en endocriene effecten*

Thiazidetherapie kan de glucosetolerantie verhinderen. Dosisaanpassingen van antidiabetica of insuline kunnen nodig zijn. Bij diabetespatiënten die behandeld worden met orale antidiabetica of insuline, dient de glykemische controle van nabij te worden gevolgd tijdens de eerste maand van de behandeling met een ACE-inhibitor. Latente diabetische mellitus kan manifest worden tijdens thiazidetherapie.

Toename van cholesterol- en triglyceridespiegels werd geassocieerd met thiazidediureticatherapie. Bij bepaalde patiënten kan thiazidetherapie hyperurikemie en/of jicht precipiteren. Lisinopril kan echter de uitscheiding van urinezuur via de urine vergroten en zo het hyperurikemisch effect van hydrochloorthiazide verminderen.

##### *Verstoring elektrolytenbalans*

Zoals voor elke patiënt die met diuretica wordt behandeld, dient periodieke bepaling van serumelektrolyten met gepaste intervallen te worden uitgevoerd.

Thiazides, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen de vocht- of elektrolytenbalans verstoren (hypokaliëmie, hyponatriëmie en hypochloremische alkalose). Waarschuwingssignalen van verstoring van de vocht- of elektrolytenbalans zijn droge mond, dorst, zwakte, lethargie, slaperigheid, rusteloosheid, spierpijn of -krampen, spiermoetheid, hypotensie, oligurie, tachycardie en gastro-intestinale stoornissen zoals misselijkheid en braken. Bij warm weer kan bij oedemateuze patiënten hyponatriëmie door dilutie optreden. In het algemeen is het chloridetekort mild en behoeft het geen behandeling. Het is aangetoond dat thiazides de urinaire excretie van magnesium verhogen, wat kan resulteren in hypomagnesiëmie.

Hoewel hypokaliëmie zich kan ontwikkelen door het gebruik van thiazidediuretica, kan gelijktijdig gebruik van lisinopril diuretica-geïnduceerde hypokaliëmie doen afnemen. De kans op hypokaliëmie is het grootst bij patiënten met levercirrose, bij patiënten die een snelle diurese ondervinden, bij patiënten die een inadequate orale inname van elektrolyten hebben en bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met corticosteroiden of ACTH (zie rubriek 4.5).

Thiazides kunnen de calcium-excretie via de urine verminderen en kunnen een lichte verhoging van het serumcalcium veroorzaken bij afwezigheid van bekende stoornissen in het calciummetabolisme. Duidelijke hypercalciëmie kan een aanwijzing zijn voor verborgen hyperparathyroïdisme. Thiazides dienen te worden gestaakt voordat testen voor de parathyroïdfunctie worden uitgevoerd.

#### *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).

#### *Choroïdale effusie, acute myopie en secundair nauwe-kamerhoekglaucoom*

Sulfonamide- of sulfonamidederivaten kunnen een idiosyncratische reactie veroorzaken die leidt tot choroïdale effusie met gezichtsvelddefect, voorbijgaande myopie en acuut nauwe-kamerhoekglaucoom. Symptomen zijn onder meer acute verminderde gezichtsscherpte of oogpijn en deze treden meestal op binnen enkele uren tot weken na de opstart van het geneesmiddel. Onbehandeld acuut kamerhoekglaucoom kan leiden tot permanent verlies van het gezichtsvermogen. De primaire behandeling bestaat erin om het geneesmiddel zo snel mogelijk stop te zetten. Snelle medische of chirurgische behandelingen moeten worden overwogen als de intraoculaire druk ongecontroleerd blijft. Risicofactoren voor het ontwikkelen van acuut kamerhoekglaucoom kan een voorgeschiedenis van sulfonamide- of penicilline-allergie.

#### *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-Lisinopril Teva 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.

#### *Andere*

Bij patiënten die thiazides krijgen, kunnen overgevoeligheidsreacties voorkomen met of zonder voorgeschiedenis van allergie of bronchiaal astma. Exacerbatie of activatie van systemische lupus erythematosus is gemeld bij thiazidegebruik.

#### *Lisinopril/hydrochloorthiazide*

##### *Hypotensie en verstoringen van het elektrolyten/vochteevenwicht*

Symptomatische hypotensie kan soms na de eerste dosis lisinopril/hydrochloorthiazide optreden. Bij hypertensiepatiënten is de kans op hypotensie groter in aanwezigheid van verstoringen van het vocht- of elektrolytenevenwicht, zoals volumedepletie, hyponatriëmie, hypochloremische alkalose, hypomagnesiëmie of hypokaliëmie, die kunnen optreden als gevolg van een diuretische therapie, een zoutarm dieet, dialyse of tijdens intercurrente diarree of braken. Bepaling van de serumelektrolyten dient bij dergelijke patiënten op geregelde tijdstippen te worden uitgevoerd.

Bij patiënten met een verhoogd risico op symptomatische hypotensie dient het starten van de therapie en het aanpassen van de dosering onder strikt medisch toezicht te worden gedaan.

Bijzondere aandacht dient te worden besteed aan de behandeling van patiënten met een ischemische hartziekte of cerebrovasculaire aandoening omdat een buitensporige bloeddrukdaling een myocardinfarct of cerebrovasculair accident met zich zou kunnen brengen.

Indien ernstige hypotensie optreedt, dient de patiënt te worden neergelegd en dient onmiddellijk een intraveneus infuus met fysiologisch zout te worden gegeven. Een voorbijgaande hypotensieve reactie is geen contra-indicatie voor verdere doses. Als het bloedvolume en de bloeddruk effectief zijn hersteld, kan de therapie wellicht met een verlaagde dosering worden hervat of heel goed met een van beide bestanddelen alleen worden voortgezet.

Zoals met andere vasodilatoren is voorzichtigheid geboden wanneer lisinopril/hydrochloorthiazide wordt toegediend aan patiënten met een aortastenose of hypertrofische cardiomyopathie.

##### *Verminderde nierfunctie*

Thiazides zijn ineffectief bij patiënten met een creatinineklaring van minder dan 30 ml/min. (d.w.z. een matige of ernstige nierinsufficiëntie) (zie rubriek 4.3).

Lisinopril/hydrochloorthiazide dient niet te worden toegediend bij patiënten met een creatinineklaring van 30-80 ml/minuut totdat dosisaanpassingen van de afzonderlijke bestanddelen hebben aangetoond dat er behoefte bestaat aan de in het combinatiepreparaat aanwezige doses.

Sommige patiënten zonder een duidelijk voorafbestaande renovasculaire aandoening ontwikkelden een lichte en voorbijgaande toename in bloedureum- en serumcreatininegehaltenes wanneer lisinopril gelijktijdig gegeven werd met een diureticum. Indien dit zich voordoet gedurende het gebruik van lisinopril/hydrochloorthiazide moet de behandeling worden gestopt. Hervatting van de behandeling bij verlaagde dosering kan mogelijk zijn, of, indien geschikt, kan één van de componenten alleen gebruikt worden.

##### *Eerdere diureticumbehandeling*

2-3 dagen voordat de behandeling met lisinopril/hydrochloorthiazide wordt ingesteld, dient de diureticumbehandeling te worden gestaakt. Indien dit niet mogelijk is, dient de behandeling te worden gestart met alleen lisinopril, in een dosis van 5 mg.

##### *Risico op hypokaliëmie*



De combinatie van een ACE-remmer met een thiazide sluit het optreden van hypokaliëmie niet uit. Regelmatige controle van kalium dient plaats te vinden.

#### *Neutropenie/Agranulocytose*

De vaste dosiscombinatie van lisinopril en hydrochloorthiazide dient stopgezet te worden indien neutropenie (neutrofielen lager dan  $1000/\text{mm}^3$ ) wordt vastgesteld of vermoed.

#### *Antidopingtest*

De hydrochloorthiazide in dit geneesmiddel kan een positief analytisch resultaat in een anti-dopingtest geven.

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

De volgende interacties tussen lisinopril/hydrochloorthiazide tabletten, andere ACE-remmers of hydrochloorthiazide bevattende producten zijn gemeld.

#### Lisinopril

##### *Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronstelsel*

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

Het gelijktijdig gebruik van lisinopril/ hydrochloorthiazide met aliskirenbevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie ( $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) en is niet aanbevolen bij andere patiëntengroepen (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

##### *Diuretica*

Wanneer een diureticum wordt toegevoegd aan de behandeling van een patiënt die lisinopril krijgt, is het antihypertensief effect additief.

Patiënten die reeds behandeld worden met diuretica en in het bijzonder zij bij wie de behandeling met diuretica onlangs werd opgezet, kunnen soms een overmatige bloeddrukdaling ondervinden wanneer lisinopril wordt toegevoegd. De kans op symptomatische hypotensie met lisinopril kan geminimaliseerd worden door de behandeling met het diureticum te onderbreken alvorens de behandeling met lisinopril te starten (zie rubriek 4.4).

##### *Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers*

Het kaliuretische effect van thiazidediuretica wordt gewoonlijk tegengegaan door de kaliumsparende effecten van lisinopril. Hoewel het serumkalium gewoonlijk binnen de normaalwaarden blijft, kan hyperkaliëmie optreden bij sommige patiënten die met lisinopril 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 lisinopril 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 lisinopril en bovengenoemde geneesmiddelen niet aanbevolen. Als gelijktijdig gebruik geïndiceerd is, moeten deze middelen met voorzichtigheid gebruikt worden, met regelmatige controle van de serumkaliumspiegel.

##### *Ciclosporin*

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.

*Niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) waaronder acetylsalicylzuur = 3g/dag*

Chronisch gebruik van NSAID's (ook selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers) kan het bloeddrukverlagend effect van ACE-remmers verminderen.

NSAID's en ACE-remmers kunnen een additief effect hebben op de stijging van het kaliumgehalte in het serum en kunnen leiden tot een verminderde nierfunctie. Deze effecten zijn in principe omkeerbaar. Zelden kan acute nierinsufficiëntie optreden, vooral bij patiënten die al een verminderde nierfunctie hebben, zoals ouderen of gedehydrateerde patiënten.

*Goud*

Nitritoïdereacties (symptomen van vasodilatatie waaronder overmatig blozen, nausea, duizeligheid en hypotensie, die zeer ernstig kunnen zijn) volgend op toediening van injecteerbaar goud (bijvoorbeeld natriumaurothiomalaat) werden frequenter gemeld bij patiënten die met ACE-remmers behandeld werden.

*Andere antihypertensiva*

Gelijktijdig gebruik van deze geneesmiddelen kan de bloeddrukverlagende effecten van lisinopril verhogen. Gelijktijdig gebruik met glyceryltrinitraat en andere nitraten of andere vasodilatoren kunnen de bloeddruk verder verlagen.

*Tricyclische antidepressiva/Antipsychotica/Anesthetica*

Gelijktijdig gebruik van bepaalde anesthesische geneesmiddelen, tricyclische antidepressiva en antipsychotica met ACE-remmers kunnen de bloeddruk verder verlagen (zie rubriek 4.4).

*Sympaticomimetica*

Sympaticomimetica kunnen het bloeddrukverlagend effect van ACE-remmers verminderen; patiënten dienen zorgvuldig te worden gevolgd.

*Antidiabetica*

Epidemiologische studies hebben gesuggereerd dat gelijktijdige toediening van ACE-remmers en antidiabetische medicatie (insulines, orale hypoglycemische middelen) aanleiding kan geven tot een versterkte bloedsuikerverlaging met risico op hypoglycemie. Dit fenomeen leek vooral op te treden tijdens de eerste weken van gecombineerde behandeling en bij patiënten met gestoorde nierfunctie.

*Nitraten, acetylsalicylzuur, thrombolytica en/of bètablokkers*

Lisinopril mag gelijktijdig gebruikt worden met acetylsalicylzuur (cardiologische doses), thrombolytica, bètablokkers en/of nitraten.

*Allopurinol*

Gelijktijdige toediening van ACE-remmers en allopurinol verhoogt het risico van nierfalen en kan leiden tot een verhoogd risico op leukopenie.

*Lovastatine*

Gelijktijdige toediening van ACE-remmers en lovastatine verhoogt het risico op hyperkaliëmie.

*Procaïnamide, cytostatica, immunosuppressiva*

Gelijktijdige toediening met ACE-remmers kan leiden tot een verhoogd risico op leukopenie (zie rubriek 4.4).

*Hemodialyse*

Lisinopril/hydrochloorthiazide is niet aangewezen bij patiënten onder dialyse aangezien een hoog aantal anafylactoïde reacties werden gerapporteerd bij patiënten die gedialyseerd werden met high flux membranen en gelijktijdig werden behandeld met ACE-remmers. Deze combinatie dient te worden vermeden.

*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 remmers van het mammalian target of rapamycin (mTOR) (bijv. temsirolimus sirolimus, everolimus,) of neutrale endopeptidase (NEP) remmers (bijv. racecadotril), vildagliptine of weefselplasminogeen-activator kan het risico op angio-oedeem verhogen (zie rubriek 4.4).

*Hydrochloorthiazide*

*Andere kaliumuitscheidende diuretica, amfotericine B (parenteraal), carbenoxolon, corticosteroïden, adrenocorticotrop hormoon (ACTH), derivaten van salicylzuur of stimulerende laxeermiddelen* Hydrochloorthiazide kan de elektrolytenbalans verstoren, met name hypokaliëmie.

*Calciumzouten/vitamine D*

Verhoogde serumcalciumspiegels als gevolg van een verlaagde excretie kunnen voorkomen indien gelijktijdig toegediend met thiazidediuretica. Als calciumsupplementen of vitamine D moeten worden voorgeschreven, dient het serumcalcium gevolgd te worden en de dosering dienovereenkomstig aangepast te worden.

*Hartglycosiden*

Er bestaat een verhoogde kans op digitalis toxiciteit die verband houdt met thiazidegeïnduceerde hypokaliëmie (bijv.: verhoogde ventriculaire prikkelbaarheid)..

*Colestyramine hars en colestipol*

Deze kunnen de absorptie van hydrochloorthiazide vertragen of doen afnemen. Sulfonamidediuretica dienen daarom minimaal 1 uur vóór of 4 tot 6 uur na deze geneesmiddelen te worden ingenomen.

*Niet depolariserende spierrelaxantia (bijv. tubocurarinechloride)*

De werking van deze geneesmiddelen kan door hydrochloorthiazide versterkt worden.

*Geneesmiddelen die torsades de pointes induceren*

In verband met het risico op hypokaliëmie moet voorzichtigheid worden betracht bij gelijktijdige toediening van hydrochloorthiazide met geneesmiddelen die torsades de pointes induceren, bijv. sommige antiaritmica, sommige antipsychotica en andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze torsades de pointes induceren.

*Sotalol*

Hypokaliëmie geïnduceerd door thiazide kan het risico op aritmieën die door sotalol zijn veroorzaakt verhogen.

*Diazoxide*

Het hyperglykemische effect van diazoxide kan worden versterkt door thiaziden.

*Amantadine*

Thiaziden kunnen het risico verhogen op bijwerkingen veroorzaakt door amantadine.

### *Cytotoxische geneesmiddelen*

Thiaziden kunnen de renale excretie van cytotoxische geneesmiddelen (zoals cyclofosfamide en methotrexaat) verminderen en de myelosuppressieve effecten van deze geneesmiddelen versterken.

### *Ciclosporine*

Gelijktijdig gebruik van thiaziden met ciclosporine kan het risico verhogen op hyperurikemie en op complicaties zoals symptomen van jicht.

### *Barbituraten/alcohol/ anesthetica*

Bij gelijktijdig gebruik met alcohol, barbituraten of anesthetica kan orthostatische hypotensie verergeren.

### *Adrenerge aminen*

Hydrochloorthiazide kan de arteriële respons op adrenerge aminen, zoals noradrenaline, verminderen, maar niet genoeg om de werkzaamheid van het pressormiddel voor therapeutisch gebruik te verhinderen.

### Lisinopril/hydrochloorthiazide

### *Lithium*

Reversibele toename van het serum lithiumgehalte en -toxiciteit zijn gemeld tijdens het gelijktijdig gebruik van lithium en ACE-remmers. Gelijktijdig gebruik van thiazidediuretica kan het risico op lithiumtoxiciteit verhogen en de reeds verhoogde lithiumtoxiciteit met ACE-remmers vergroten. Het gebruik van lisinopril met lithium wordt niet aanbevolen maar indien de combinatie noodzakelijk blijkt te zijn, dient een zorgvuldige controle van de serumlithiumspiegels te worden uitgevoerd (zie rubriek 4.4).

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

#### *ACE-remmers*

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

Er is geen sluitend epidemiologisch bewijs met betrekking tot de kans op teratogeniciteit na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. Een kleine verhoging van de kans kan echter niet worden uitgesloten. Tenzij het voortzetten van de behandeling met ACE-remmers van essentieel belang wordt geacht, moet een patiënte die probeert zwanger te worden overgezet worden op een andere antihypertensieve behandeling die een vastgesteld veiligheidsprofiel heeft dat geschikt is voor gebruik tijdens de zwangerschap. Als een zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met ACE-remmers direct gestopt worden en zondig een andere behandeling worden ingesteld.

Het is bekend dat blootstelling aan ACE-remmers tijdens het tweede en derde trimester foetotoxisch is bij de mens (verminderde nierfunctie, oligohydramnion, vertraagde ossificatie van de schedel) en toxisch voor de neonat (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) (zie rubriek 5.3). Als tijdens het tweede trimester van de zwangerschap blootstelling aan een ACE-remmer mocht optreden, wordt aangeraden om de nierfunctie en schedel ultrasoon te onderzoeken. Een zuigeling van wie de moeder een ACE-remmer heeft gebruikt, moet nauwlettend gecontroleerd worden op hypotensie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Lisinopril dat door de placenta dringt werd verwijderd van de neonatale circulatie door peritoneale dialyse met enig klinisch succes en kan theoretisch verwijderd worden door wisseltransfusie.

### *Hydrochloorthiazide*

Er is beperkte ervaring met hydrochloorthiazide tijdens zwangerschap, in het bijzonder tijdens het eerste trimester. Dierstudies zijn niet toereikend. Hydrochloorthiazide passeert de placenta. Op basis van het farmacologisch werkingsmechanisme van hydrochloorthiazide, kan het gebruik hiervan tijdens het tweede en derde trimester de foeto-placentale perfusie compromitteren en kan het foetale en neonatale effecten zoals geelzucht, verstoring van de elektrolytbalans en trombocytopenie veroorzaken.

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

### Borstvoeding

#### *ACE-remmers*

Omdat er geen informatie beschikbaar is over het gebruik van Co-Lisinopril Teva tijdens de borstvoeding, wordt afgeraden om Co-Lisinopril Teva te gebruiken. Een andere behandeling met een beter vastgesteld veiligheidsprofiel heeft de voorkeur tijdens de borstvoeding, vooral als het een net geboren of te vroeg geboren kind betreft.

### *Hydrochloorthiazide*

Hydrochloorthiazide wordt in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk bij de mens. Thiazides in hoge dosissen kunnen sterke diurese veroorzaken die de melkproductie kan remmen. Het gebruik van Co-Lisinopril Teva tijdens de borstvoeding wordt niet aanbevolen. Als Co-Lisinopril Teva wordt gebruikt tijdens de borstvoeding, moeten de dosissen zo laag mogelijk gehouden worden. Ook overgevoeligheid voor sulfonamiden, hypokaliëmie en kern-icterus werden geobserveerd.

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

Zoals met andere antihypertensiva heeft de combinatie lisinopril/hydrochloorthiazide een kleine tot matige invloed op de rijvaardigheid en het gebruik van machines. Met name bij het begin van de behandeling of wanneer de dosis gewijzigd is, en bij combinatie met alcohol, maar deze effecten hangen af van de individuele gevoeligheid.

Bij het besturen van voertuigen of het bedienen van machines moet er rekening mee gehouden worden dat soms duizeligheid of vermoeidheid kan optreden.

## **4.8 Bijwerkingen**

Uit klinische studies is gebleken dat de bijwerkingen van het gecombineerde preparaat dezelfde zijn als diegene die reeds gerapporteerd zijn bij lisinopril en hydrochloorthiazide afzonderlijk.

De volgende bijwerkingen werden waargenomen en gerapporteerd tijdens de behandeling met lisinopril en/of hydrochloorthiazide met de volgende frequenties: zéér vaak (>1/10), vaak (>1/100 tot <1/10), soms (>1/1000 tot <1/100), zelden (>1/10.000 tot <1/1000), zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

De meest gemelde bijwerkingen zijn hoesten, duizeligheid, hypotensie en hoofdpijn. Deze kunnen voorkomen bij 1 tot 10 % van de behandelde patiënten. Bij klinische onderzoeken waren de bijwerkingen doorgaans licht en van voorbijgaande aard en in de meeste gevallen was hierdoor geen onderbreking van de behandeling nodig.

*Voedings- en stofwisselingsstoornissen*  
Soms: jicht.

*Zenuwstelselaandoeningen en psychische stoornissen*  
Vaak: duizeligheid, die over het algemeen verminderde door dosisverlaging en zelden een stopzetting van de therapie vereiste; hoofdpijn, vermoeidheid.  
Soms: paresthesie, asthenie.

*Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen*  
Vaak: droge en aanhoudende hoest, die verdween na stopzetting van de behandeling.

*Hart- en bloedvataandoeningen*  
Vaak: hypotensie waaronder orthostatische hypotensie.  
Soms: hartkloppingen, pijn op de borst, spierkrampen en spierzwakte.

*Maagdarmstelselaandoeningen*  
Soms: diarree, misselijkheid, braken, indigestie, pancreatitis, droge mond.

*Huid- en onderhuidaandoeningen*  
Soms: rash, angioneurotisch oedeem in gezicht, extremiteiten, lippen, tong, glottis en/of larynx (zie rubriek 4.4)

*Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen*  
Soms: impotentie.

*Andere*  
Zelden: een symptomencomplex bestaande uit één of meer van de volgende: koorts, vasculitis, myalgie, artralgie of artritis, positieve ANA-test; verhoogde ESR, eosinofilie, leukocytose, rash, fotosensibiliteit of andere dermatologische verschijnselen.

*Laboratoriumtest waarden*  
Fluctuaties in laboratoriumwaarden zijn zelden van klinisch belang geweest. Incidenteel zijn hyperglycemie, hyperuricemie, hyperkaliëmie of hypokaliëmie gemeld. Toename in bloed cholesterol- en triglycerideconcentraties kunnen worden waargenomen bij behandeling met thiazide. Een lichte toename in bloedureumgehalte en serumcreatinine wordt gewoonlijk gevonden bij patiënten zonder het vooraf bestaan van verminderde nierwerking. Als er een toename wordt waargenomen dan verdwijnt deze normaal gesproken na het staken van de behandeling. Beenmergdepressie, welke zich manifesteert als anemie en/of trombocytopenie en/of leukopenie, is gerapporteerd. Agranulocytose werd zelden gerapporteerd, maar een duidelijke relatie met het combinatiepreparaat kon niet worden vastgesteld. Kleine afnames in hemoglobine- en hematocrietwaarden worden frequent gerapporteerd bij patiënten met hypertensie, maar waren zelden van klinisch belang tenzij andere oorzaken van anemie bestonden. Zelden zijn verhogingen van leverenzymen en/of serum bilirubine waargenomen, maar een causaal verband met lisinopril/hydrochloorthiazide is niet vastgesteld. Hemolytische anemie is zelden gerapporteerd.

Bijwerkingen gerapporteerd van de individuele componenten:

Hydrochloorthiazide (frequenties niet bekend, tenzij anders wordt aangegeven):  
*Infecties en parasitaire aandoeningen:* sialo-adenitis.

*Neoplasma, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen):* niet-melanome huidkanker (basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom).

*Bloed en lymfestelselaandoeningen:* leukopenie, neutropenie/agranulocytose, trombocytopenie, aplastische anemie, hemolytische anemie, beenmergdepressie.

*Voedings- en stofwisselingsstoornissen:* anorexia, hyperglycemie, glucosurie, hyperurikemie, stoornis van de elektrolytenbalans (waaronder hyponatriëmie, hypokaliëmie, hypochloremische alkalose en hypomagnesiëmie), verhogingen van cholesterol en triglyceriden, jicht.

*Psychische stoornissen:* rusteloosheid, depressie, slaapstoornissen.

*Zenuwstelselaandoeningen:* eetlustverlies, paresthesie, ijlhoofdigheid.

*Oogaandoeningen:* xanthopsie, tijdelijk wazig zicht, choroïdale effusie, acute myopie en acute nauwe-kamerhoekglaucoom.

*Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:* vertigo.

*Hartaandoeningen:* posturale hypotensie, hartritmestoornissen.

*Bloedvataandoeningen:* necrotiserende angiitis (vasculitis, cutane vasculitis).

*Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:* 'Acute respiratory distress'-syndroom (ARDS) (zie rubriek 4.4) (frequentie 'zeer zelden')

*Maagdarmstelselaandoeningen:* maagirritatie, diarree, constipatie, pancreatitis.

*Lever- en galaandoeningen:* geelzucht (intrahepatische cholestatische geelzucht).

*Huid- en onderhuidaandoeningen:* reacties van fotosensitiviteit, rash, cutaneuze lupus erythematosus systemische lupus erythematosus, reacties gelijkend op cutane lupus erythematosus, reactivatie van cutane lupus erythematosus, urticaria, anafylactische reacties, toxische epidermale necrolyse.

*Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen:* spierkrampen, spierzwakte.

*Nier- en urinewegaandoeningen:* nierdysfunctie, interstitiële nefritis.

*Algemene aandoeningen:* koorts, zwakte.

#### Lisinopril en andere ACE-remmers

*Bloed en lymfestelselaandoeningen:*

Zelden: dalingen van hemoglobine, dalingen van hematocriet

Zeer zelden: beenmergdepressie, anemie, trombocytopenie, leukopenie, neutropenie, agranulocytose (zie rubriek 4.4), hemolytische anemie, lymfadenopathie, auto-immune ziekte.

*Voedings- en stofwisselingsstoornissen:*

Zeer zelden: hypoglycemie

*Zenuwstelselaandoeningen en psychische stoornissen:*

Vaak: duizeligheid, hoofdpijn, syncope.

Soms: stemmingswisselingen, symptomen van depressie, hallucinaties, paresthesie, vertigo, smaakstoornissen, slaapstoornissen

Zelden: mentale verwarring, reukstoornissen

*Hart- en bloedvataandoeningen:*

Vaak: orthostatische effecten (waaronder orthostatische hypotensie)

Soms: myocardinfarct of cerebrovasculair accident, mogelijk secundair aan excessieve hypotensie bij hoog risico patiënten (zie rubriek 4.4), hartkloppingen, tachycardie, fenomeen van Raynaud.

Niet bekend: blozen.

*Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:*

Vaak: hoest (zie rubriek 4.4).

Soms: rhinitis

Zeer zelden: bronchospasme, sinusitis, allergische alveolitis/eosinofiele pneumonie

*Maagdarmsstelselaandoeningen:*

Vaak: diarree, braken

Soms: misselijkheid, buikpijn en indigestie

Zelden: droge mond

Zeer zelden: pancreatitis, intestinaal angio-oedeem,

*Lever- en galaandoeningen:*

Soms: gestegen leverenzymspiegel en bilirubine.

Zeer zelden: hepatitis - hepatocellulair of cholestatisch, geelzucht en leverfalen (zie rubriek 4.4)\*.

*Huid- en onderhuidaandoeningen:*

Soms: rash, pruritus, overgevoeligheid/angioneurotisch oedeem: angioneurotisch oedeem in gezicht, extremiteiten, lippen, tong, glottis en/of larynx (zie rubriek 4.4).

Zelden: urticaria, alopecie, psoriasis

Zeer zelden: diaforese, pemphigus, toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnson syndroom, erythema multiforme, cutaan pseudolymfoom\*\*.

*Nier- en urinewegaandoeningen:*

Vaak: nierdisfunctie

Zelden: uremie, acuut nierfalen

Zeer zelden: oligurie/anurie

*Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:*

Soms: impotentie

Zelden: gynaecomastie

*Endocriene aandoeningen:*

Zelden: inadequate secretie van antidiuretisch hormoon.

*Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:*

Soms: vermoeidheid, asthenie

*Onderzoeken:*

Soms: verhoogd bloedureum, verhoogd serumcreatinine, verhoogde leverenzymen, hyperkaliëmie

Zelden: hyponatriëmie



\* In zeer zeldzame gevallen is gemeld dat ongewenst hepatitis zich bij sommige patiënten heeft ontwikkeld tot leverfalen. Patiënten die met lisinopril/hydrochloorthiazide worden behandeld en die geelzucht of een duidelijke verhoging van de leverenzymen ontwikkelen, dienen de behandeling met lisinopril/hydrochloorthiazide te staken en passende medische nazorg te krijgen.

\*\* Een symptomencomplex werd gerapporteerd, waaronder één of meer van de volgende: koorts, vasculitis, myalgie, artralgie/artritis, een positief antinucleair antilichaam (ANA), verhoogd gehalte aan rode bloedcellensedimentatie (ESR), eosinofilie en leukocytose, rash, fotosensitiviteit of andere dermatologische verschijnselen kunnen optreden.

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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).

Er zijn gevallen van choroïdale effusie met gezichtsvelddefect gemeld na het gebruik van thiaziden en thiazide-achtige diuretica.

#### 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 Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie – Postbus 97 - 1000 BRUSSEL Madou - Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be) - e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be).

## **4.9 Overdosering**

Er is geen specifieke informatie beschikbaar over de behandeling van een overdosering met lisinopril/hydrochloorthiazide. De behandeling is symptomatisch en ondersteunend. Gebruik van het geneesmiddel dient onmiddellijk te worden gestaakt en de patiënt moet nauwlettend worden geobserveerd. Therapeutische maatregelen hangen af van de aard en ernst van de klachten. Men dient maatregelen te nemen om absorptie te voorkomen en de eliminatie te versnellen. Tot de aanbevolen maatregelen behoren het opwekken van braken en/of het verrichten van maagspoeling indien het middel recent is ingenomen, terwijl dehydratie, verstoringen van het elektrolytenevenwicht en hypotensie op de gebruikelijke wijze dienen te worden behandeld.

#### *Lisinopril*

Er zijn slechts weinig gegevens beschikbaar betreffende overdosering bij de mens. Symptomen die geassocieerd worden met overdosis van ACE-remmers kunnen zijn hypotensie, shock van de bloedcirculatie, verstoring van de elektrolytenbalans, nierfalen, hyperventilatie, tachycardie, hartkloppingen, bradycardie, duizeligheid, angst en hoest.

De aanbevolen behandeling voor een overdosis is een intraveneuze infusie van een normale zoutoplossing. Indien hypotensie optreedt, moet de patiënt in shockpositie worden geplaatst. Indien voorhanden kan behandeling met een angiotensine II infusie en/of intraveneuze catecholamines in overweging genomen worden. Indien de inname recent is, dient men maatregelen te nemen om lisinopril te verwijderen (bijv. emesis, maagspoeling, toediening van absorbenten en natriumsulfaat). Lisinopril kan verwijderd worden van de algemene bloedsomloop door hemodialyse (zie rubriek 4.4). Een pacemaker-behandeling is aangewezen voor therapieresistente bradycardie. Vitale tekenen, serumelektrolyten en creatinineconcentraties dienen regelmatig te worden gecontroleerd.

### *Hydrochloorthiazide*

De meest voorkomende objectieve en subjectieve tekenen en symptomen zijn het gevolg van elektrolytendepletie (hypokaliëmie, hypochloremie, hyponatriëmie) en dehydratie door een excessieve diurese. Verdere symptomen van overdosering met hydrochloorthiazide zijn toegenomen diurese, verminderd bewustzijn (waaronder coma), convulsies, parese, hartritmestoornissen en nierfalen.

Bradycardie of extensieve vagale reacties dienen te worden behandeld door toediening van atropine.

Indien ook digitalis is gegeven, kan hypokaliëmie hartritmestoornissen accentueren.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: ACE-remmer (ACE: angiotensineconversie-enzym) en thiazidediureticum, ATC-code: C09B A03.

#### Werkingsmechanisme

Beide bestanddelen, de ACE-remmer en het diureticum, hebben aanvullende werkwijzen en oefenen een additief antihypertensief effect uit. ACE katalyseert de conversie van angiotensine I tot angiotensine II, die een ernstig vasoconstrictief effect heeft en de aldosteronsecretie stimuleert. Het antihypertensieve effect van lisinopril is hoofdzakelijk te wijten aan de onderdrukking van het renine-angiotensine-aldosteron systeem met reductie van de plasmaconcentratie van angiotensine II en aldosteron. Lisinopril heeft een antihypertensief effect zelfs bij patiënten met een laag-renine hypertensie. ACE is identiek aan kininase II, een enzym dat bradykinine degradeert. Het blijft onduidelijk of verhoogde gehalten van bradykinine (een krachtige vasodilatator) een rol spelen in het therapeutisch effect van lisinopril.

Hydrochloorthiazide is een thiazide diureticum en een antihypertensief middel dat de plasma-renine-activiteit verhoogt. Hydrochloorthiazide onderdrukt de renale reabsorptie van elektrolyten in de renale distale tubulus en verhoogt de excretie van natrium, chloride, kalium, magnesium, bicarbonaten en water. De excretie van calcium kan verminderd zijn. Gelijktijdige toediening van lisinopril en hydrochloorthiazide brengt een grotere bloeddrukdaling met zich mee dan monotherapie. Lisinopril vermindert normaal gezien het kaliumverlies dat geassocieerd wordt met hydrochloorthiazide.

De effecten van de vaste dosiscombinatie van lisinopril en hydrochloorthiazide op mortaliteit en cardiovasculaire morbiditeit zijn voor het ogenblik niet gekend.

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 (~25 000 mg) en AR 7,7 (5,7-10,5) voor de hoogste cumulatieve dosis (~100 000 mg) (zie ook rubriek 4.4).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De gecombineerde tablet is bio-equivalent met de aparte toediening van elk van de actieve bestanddelen.

### Absorptie

*Lisinopril*: Ongeveer 25% met interpatiëntvariabiliteit van 6-60% op al de geteste doseringen (5-80 mg). De absorptie van lisinopril wordt niet beïnvloed door voedsel. Maximale serumconcentratie wordt bereikt na 6-8 uur. Een effect op de bloeddruk werd waargenomen na 1-2 uur. Het maximale effect wordt bereikt na 6 uur en duurt ten minste 24 uur.

*Hydrochloorthiazide*: Het diuretisch effect wordt waargenomen binnen 2 uur. Het maximale effect wordt bereikt na 4 uur. Het klinisch waarneembaar diuretisch effect duurt 6-12 uur.

### Distributie

*Eiwitbinding*: Lisinopril wordt niet aan plasma-eiwitten gebonden behalve aan ACE.

Een verminderd distributievolume kan bij oudere patiënten een hogere plasmaconcentratie geven dan bij jongere patiënten.

### Halfwaardetijd

*Lisinopril*: na meervoudige dosering 12 uur. *Hydrochloorthiazide* 5½ - 15 uur.

### Biotransformatie/eliminatie

Beide actieve bestanddelen worden onveranderd uitgescheiden via de nieren. Ongeveer 60% van de oraal toegediende hydrochloorthiazide wordt binnen 24 uur uitgescheiden.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens wijzen niet op een speciaal risico voor de mens, op basis van conventionele studies over veiligheidsfarmacologie, herhaalde dosistoxicologie, genotoxiciteit en carcinogeniciteit. In dierproeven induceren ACE-remmers bijwerkingen op het latere stadium van de foetusontwikkeling, wat leidt tot dood van de foetus en tot aangeboren effecten, in het bijzonder ter hoogte van de schedel. Toxiciteit van de foetus, intra-uteriene groeiachterstand en open ductus arteriosus werden eveneens gerapporteerd. Deze

ontwikkelingsanomalieën zijn waarschijnlijk gedeeltelijk te wijten aan de directe werking van ACE-remmers op het foetale renine-angiotensine systeem en gedeeltelijk aan ischemie als gevolg van hypotensie bij de moeder en dalingen van de foetus-placentaire bloedtoevoer en de aanvoer van zuurstof/voedingsstoffen tot de foetus (zie rubriek 4.6).

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Calciumwaterstoffosfaat  
Magnesiumstearaat  
Gepregelatineerd zetmeel  
Mannitol  
Maïszetmeel.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

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

Bewaren beneden 30°C.

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

PVC/PVdC/Alu blisterverpakkingen van 14, 28, 30, 50, 98 en 100 tabletten.  
Ziekenhuisverpakking 50 (eenheidsverpakking), 100 tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

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

Teva Pharma Belgium N.V.  
Laarstraat 16  
B-2610 Wilrijk

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

BE263663

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 05.07.2004

Datum van laatste verlenging: 28.05.2008

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

Datum van herziening van de tekst: 02/2022.

Datum van goedkeuring van de tekst: 02/2022.