

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Co-Lisinopril EG 20/12,5 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Co-Lisinopril EG 20/12,5 mg: elke tablet bevat lisinoprildihydraat overeenkomend met 20 mg lisinopril en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Co-Lisinopril EG 20/12,5 mg: witte, ronde, biconvexe tabletten met breukgleuf en de opdruk C 20 aan één zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie.

Co-Lisinopril EG 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.

Co-Lisinopril EG dient eenmaal per dag te worden ingenomen. De tabletten moeten elke dag rond hetzelfde tijdstip worden ingenomen.

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

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

Co-Lisinopril EG 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 5 mg.

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 enkel gebruikt worden na titratie van de individuele bestanddelen.

De aanbevolen startdosis 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 en tolerantie samenhangen met leeftijd. Zie bovenvermelde rubriek "Nierinsufficiëntie".

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van lisinopril/hydrochloorthiazide zijn niet aangetoond bij kinderen.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

- overgevoeligheid voor lisinopril of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen) of voor andere angiotensineconversie-enzym-inhibitoren (ACE-inhibitoren)
- overgevoeligheid voor hydrochloorthiazide of andere sulfonamidederivaten
- voorgeschiedenis van angio-oedeem bij toediening van een ACE-inhibitor in het verleden
- erfelijk of idiopathisch angio-oedeem
- ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min)
- anurie
- ernstige leverinsufficiëntie
- het 2e of 3e trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6)
- het gelijktijdig gebruik van Co-Lisinopril EG met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).
- 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

Symptomatische hypotensie

Symptomatische hypotensie kan soms na de eerste dosis lisinopril/hydrochloorthiazide optreden en werd zelden waargenomen bij ongecompliceerde hypertensieve patiënten. Bij hypertensieve patiënten die lisinopril krijgen, zal hypotensie vaker voorkomen in aanwezigheid van verstoringen van de vocht- of elektrolytenbalans, zoals volumedepletie, hyponatriëmie, hypochloremische alkalose, hypomagnesiëmie of hypokaliëmie, die kunnen optreden als gevolg van behandeling met diuretica, zoutarm dieet, dialyse, diarree of braken, verstoringen van de elektrolytenbalans zoals hyponatriëmie, hypochloremische alkalose, of ernstige renine-afhankelijke hypertensie (zie rubrieken 4.5 en 4.8). Bepaling van de serumelektrolyten dient bij dergelijke patiënten geregeld te worden uitgevoerd. 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 lisdiuretica, hyponatriëmie of functionele nierinsufficiëntie, hebben hierop meer kans. Bij patiënten met een verhoogd risico op symptomatische hypotensie, dient de start van de behandeling en dosisaanpassing nauwgezet te worden gecontroleerd. Gelijkaardige beschouwingen zijn van toepassing bij 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. Als het bloedvolume en de bloeddruk effectief zijn hersteld, kan de therapie wellicht met een verlaagde dosering worden hervat of met een van beide bestanddelen alleen worden voortgezet.

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 mitralisklepstenose/hypertrofische cardiomyopathie

Zoals met andere ACE-inhibitoren dient lisinopril met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten met mitralisklepstenose en een obstructie in de uitgang van het linkerventrikel zoals aortastenose of hypertrofische cardiomyopathie.

Nierinsufficiëntie

Thiaziden kunnen ongeschikt zijn als diureticum voor gebruik bij patiënten met nierinsufficiëntie en zijn ineffectief bij patiënten met een creatinineklaring van 30 ml/min of lager (d.w.z. matige of ernstige nierinsufficiëntie).

Lisinopril/hydrochloorthiazide mag niet worden toegediend aan patiënten met nierinsufficiëntie (creatinineklaring van 80 ml/min of minder), voordat met titratie van de afzonderlijke bestanddelen is vastgesteld dat de in de combinatietablet aanwezige doses nodig zijn.

Bij patiënten met nierziekten kunnen thiaziden het ontstaan van azotemie versnellen. Bij patiënten met een verminderde nierfunctie kunnen cumulatieve effecten van de medicatie optreden. Indien er een progressieve nierinsufficiëntie ontstaat, die gekenmerkt wordt door een stijging van het niet-proteïne stikstof, is zorgvuldige evaluatie van de behandeling noodzakelijk, en dient staken van de diureticatherapie in overweging te worden genomen (zie rubriek 4.3)

Bij patiënten met hartfalen kan hypotensie na het starten van de behandeling met ACE-inhibitoren 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 angiotensineconversie-enzym-inhibitoren, 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 behandeling met lisinopril.

Sommige hypertensieve patiënten zonder duidelijke voorafbestaande renale vasculaire 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.

Voorafgaande behandeling met diuretica

De therapie met diuretica dient twee à drie dagen voor 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 5 mg.

Patiënten met niertransplantatie

Aangezien er geen ervaring bestaat met lisinopril bij patiënten met een recente niertransplantatie is de toediening van lisinopril niet aanbevolen bij deze patiënten.

Anafylactoïde reacties bij hemodialysepatiënten

Het gebruik van lisinopril/hydrochloorthiazide is niet geïndiceerd bij patiënten die nierdialyse nodig hebben als gevolg van nierfalen. Anafylactoïde reacties werden gerapporteerd bij patiënten die bepaalde hemodialyseprocedures ondergingen (bijv. met "high flux" membranen AN 69 en tijdens "low-density" lipoproteïnen (LDL) aferese met dextransulfaat) en tegelijk behandeld werden met een ACE-inhibitor. Bij deze patiënten dient een ander type dialysemembraan of een andere klasse van antihypertensieve stof in overweging te worden genomen.

Anafylactoïde reacties tijdens "low-density" lipoproteïnen (LDL) aferese

Zelden hebben patiënten die ACE-inhibitoren kregen tijdens low-density lipoproteïnen (LDL) aferese met dextransulfaat levensbedreigende anafylactoïde reacties ondervonden. Deze reacties werden vermeden door een tijdelijke onderbreking van de behandeling met ACE-inhibitoren vóór elke aferese.

Leverziekte

Thiaziden dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een leverfunctiestoornis of een progressieve leverziekte, aangezien kleine schommelingen in de vocht- en elektrolytenbalans hepatische coma kunnen uitlokken (zie rubriek 4.3). Zelden werden ACE-inhibitoren 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.

Chirurgische interventie/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 aan dit mechanisme wordt toegeschreven, kan deze door volumevergroting gecorrigeerd worden.

Metabole en endocriene effecten

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 (zie rubriek 4.5). Behandeling met thiaziden kan de glucosetolerantie verminderen. Dosisaanpassingen van antidiabetica, waaronder insuline, kunnen nodig zijn. Latente diabetische mellitus kan manifest worden tijdens thiazidetherapie.

Toenames van de cholesterol- en triglyceridespiegels kunnen in verband worden gebracht met behandeling met thiazidediuretica. Bij sommige patiënten kan behandeling met thiazidediuretica hyperurikemie en/of jicht uitlokken. Lisinopril kan echter de uitscheiding van urinezuur via de urine vergroten en zo het hyperurikemisch effect van hydrochloorthiazide verminderen.

Verstoringen van de elektrolytenbalans

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

Thiaziden, waaronder hydrochloorthiazide, kunnen de vocht- of elektrolytenbalans verstoren (hypokaliëmie, hyponatriëmie en hypochloremische alkalose). Waarschuwingssignalen van verstoringen van de vocht- of elektrolytenbalans zijn droge mond, dorst, zwakte, lethargie, slaperigheid, rusteloosheid, spierpijn of -krampen, spiermoeheid, hypotensie, oligurie, tachycardie en gastrointestinale stoornissen zoals misselijkheid en braken.

Hoewel hypokaliëmie zich kan ontwikkelen door het gebruik van thiazidediuretica, kan gelijktijdig gebruik van lisinopril door diuretica veroorzaakte 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).

Bij warm weer kan bij oedemateuze patiënten hyponatriëmie optreden. Het chloridetekort is in het algemeen mild en behoeft geen behandeling.

Thiaziden kunnen de calciumexcretie via de urine verminderen en intermitterend een lichte verhoging van het serumcalcium veroorzaken, zelfs bij afwezigheid van bekende stoornissen in het calciummetabolisme. Duidelijke hypercalciëmie kan een aanwijzing zijn voor verborgen hyperparathyroïdisme. Thiaziden dienen te worden gestaakt voordat testen voor de parathyroïdfunctie worden uitgevoerd. Het is aangetoond dat thiaziden de renale excretie van magnesium verhogen, wat kan resulteren in hypomagnesiëmie.

Serumkalium

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, diabetes mellitus en/of bij patiënten die kaliumsupplementen (waaronder zoutvervangers), kaliumsparende diuretica of patiënten die andere werkzame stoffen innemen die in verband zijn gebracht met een toename in serumkalium (bijv. heparine, 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).

Patiënten met diabetes

Bij patiënten met diabetes die behandeld worden met orale antidiabetica of insuline dient de glycemische controle nauwgezet te worden gecontroleerd tijdens de eerste maand van de behandeling met een ACE-remmer (zie rubriek 4.5).

Overgevoeligheid/angio-oedeem

Angio-oedeem van gezicht, handen en voeten, lippen, tong, glottis en/of larynx werd zelden gerapporteerd bij patiënten behandeld met angiotensineconversie-enzym-inhibitoren, 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.

Heel 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.

Angiotensineconversie-enzym-inhibitoren veroorzaken meer angio-oedeem bij patiënten van het zwarte ras dan bij patiënten van een ander ras.

Patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem die niet in verband is gebracht met een behandeling met een ACE-inhibitor, kunnen een verhoogd risico op angio-oedeem hebben wanneer zij een ACE-inhibitor toegediend krijgen (zie rubriek 4.3).

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). 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.

Bij patiënten die thiaziden krijgen, kunnen overgevoeligheidsreacties optreden, ongeacht een eventuele voorgeschiedenis van allergie of bronchiaal astma. Exacerbatie of activering van systemische lupus erythematosus is gemeld bij gebruik van thiaziden.

Desensitisatie

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

Neutropenie/agranulocytose

Neutropenie/agranulocytose, trombocytopenie en anemie werden gerapporteerd bij patiënten die ACE-inhibitoren 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-inhibitor. 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. Sommige 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.

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

Ras

Angiotensineconversie-enzym-inhibitoren veroorzaken vaker angio-oedeem bij patiënten van het zwarte ras dan bij patiënten van een ander ras.

Zoals met andere ACE-inhibitoren kan lisinopril minder doeltreffend zijn voor het verlagen van de bloeddruk bij patiënten van het zwarte ras dan bij patiënten van een ander ras, mogelijk wegens een hogere prevalentie van lage reninespiegels bij de zwarte hypertensieve bevolking.

Hoest

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

Lithium

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

Zwangerschap en borstvoeding

Het gebruik van ACE-inhibitoren mag niet worden gestart tijdens de zwangerschap. Tenzij voortzetting van de behandeling met een ACE-remmer als essentieel wordt beschouwd, moeten patiënten die zwanger willen worden, overschakelen op een alternatieve antihypertensieve behandeling met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap. Wanneer zwangerschap wordt geconstateerd, moet de behandeling met ACE-inhibitoren onmiddellijk

worden stopgezet en moet zo nodig een alternatieve behandeling worden gestart (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Het gebruik van lisinopril/hydrochloorthiazide is niet aanbevolen tijdens de borstvoeding.

Antidopingtest

De hydrochloorthiazide in dit geneesmiddel kan een positief analyseresultaat in een antidopingtest geven.

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.

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 een acuut ontstaan van verminderde gezichtsscherpte of oogpijn en treden doorgaans binnen uren tot weken na het starten met het geneesmiddel op. Acute nauwe-kamerhoekglaucoom kan, wanneer het niet behandeld wordt, leiden tot blijvend verlies van het gezichtsvermogen. De primaire behandeling bestaat uit het zo snel mogelijk stoppen met hydrochloorthiazide. Directe medicamenteuze of chirurgische behandeling moet mogelijk worden overwogen als de intraoculaire druk niet onder controle komt. Een voorgeschiedenis van allergie voor sulfonamides of penicilline kan een risicofactor zijn voor het ontwikkelen van acuut nauwe-kamerhoekglaucoom.

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 EG 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.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem

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, syncope, 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).

De bloeddruk, nierfunctie en elektrolyten dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden bij patiënten behandeld met lisinopril en andere middelen die effect hebben op het RAAS. Bij diabetici mag aliskiren niet gelijktijdig met lisinopril worden toegediend. Het gebruik van aliskiren met lisinopril dient vermeden te worden bij patiënten met een nierfunctiestoornis (GFR <60 ml/min/1,73m²) (zie rubriek 4.3).

Lithium

Tijdens gelijktijdige toediening van lithium en ACE-inhibitoren zijn reversibele verhogingen van de serumlithiumconcentratie en toxiciteit gemeld. Diuretica en ACE-inhibitoren verminderen de renale klaring van lithium en betekenen een groot risico op lithiumtoxiciteit en vergroten de reeds verhoogde lithiumtoxiciteit met ACE-inhibitoren. Het gebruik van lisinopril en hydrochloorthiazide met lithium wordt daarom niet aanbevolen, maar indien de combinatie noodzakelijk blijkt te zijn, dient een zorgvuldige controle van de serumlithiumspiegels te worden uitgevoerd (zie rubriek 4.4).

Diuretica

Wanneer een diureticum wordt toegevoegd aan de behandeling van een patiënt die lisinopril krijgt, is het antihypertensieve 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).

Indien lisinopril wordt toegediend met een diureticum dat de kaliumexcretie verhoogt, kan dat de door diuretica veroorzaakte hypokaliëmie verbeteren.

Kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica of kaliumhoudende zoutsubstituten.

Het kaliumverlagende effect van thiazidediuretica wordt doorgaans afgezwakt door het kaliumsparende effect van lisinopril. Hoewel het serumkalium gewoonlijk binnen de normaalwaarden blijft, kan hyperkaliëmie optreden bij sommige patiënten die met lisinopril worden behandeld. Kaliumsparende (bijv. spironolacton, triamteren of amiloride), kaliumsupplementen of kaliumhoudende zoutsubstituten kunnen vooral bij patiënten met een nierfunctiestoornis of diabetes mellitus tot een significante verhoging van het serumkalium leiden. 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 van geïndiceerd is, dient voorzichtigheid te worden betracht en moet het serumkalium regelmatig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddelen die in verband zijn gebracht met torsades de pointes

Gezien het risico op hypokaliëmie moet voorzichtigheid worden betracht als hydrochloorthiazide gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die in verband zijn gebracht met torsades de pointes, zoals sommige antiaritmica, sommige antipsychotica en andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze torsades de pointes veroorzaken.

Tricyclische antidepressiva/antipsychotica/anesthetica

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

Niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) waaronder acetylsalicylzuur (doses van 3 g/dag)

Langdurige toediening van NSAID's (waaronder selectieve cyclo-oxygenase-2 inhibitoren), kan het bloeddrukverlagende effect van een ACE-inhibitor verminderen. NSAID's en ACE-inhibitoren hebben een additief effect op de stijging van het kaliumgehalte in het serum en kunnen tot een verslechtering van de nierfunctie leiden. Deze effecten zijn gewoonlijk reversibel. In zeldzame gevallen kan acute nierinsufficiëntie optreden, vooral bij patiënten die al een verminderde nierfunctie hebben, zoals ouderen of gedehydrateerde patiënten.

Goud

Nitritoïde reacties (symptomen van vasodilatatie waaronder blozen, nausea, duizeligheid en hypotensie, die zeer ernstig kunnen zijn) na toediening van injecteerbaar goud (zoals bijvoorbeeld natriumaurothiomalaat) werden vaker gemeld bij patiënten die met ACE-inhibitoren werden behandeld.

Sympaticomimetica

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

Andere antihypertensiva

Gelijktijdig gebruik van deze middelen kan het bloeddrukverlagende effect van lisinopril/hydrochloorthiazide verhogen. Gelijktijdig gebruik met glyceryltrinitraat en andere nitraten of andere vasodilatoren kan de bloeddruk verder verlagen.

Antidiabetica

Epidemiologische studies doen vermoeden dat gelijktijdige toediening van ACE-inhibitoren en antidiabetica (insulines, orale hypoglykemiërende middelen) aanleiding kan geven tot een versterkte bloedsuikerverlaging met risico op hypoglykemie. Dit fenomeen bleek vooral op te treden tijdens de eerste weken van gecombineerde behandeling en bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

Amfotericine B (parenteraal), carbenoxolon, corticosteroiden, corticotropine (ACTH) of stimulerende laxativa

Hydrochloorthiazide kan verstoringen van de elektrolytenbalans versterken, in het bijzonder hypokaliëmie.

Calciumzouten

Verhoogde serumcalciumspiegels als gevolg van een verlaagde excretie kunnen voorkomen bij gelijktijdige toediening met thiazidediuretica.

Hartglycosiden

Verhoogde kans op digitalisintoxicatie gepaard gaand met door thiaziden veroorzaakte hypokaliëmie.

Colestyraminehars en colestipol

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

Niet-depolariserende spierrelaxantia (bijv. tubocurarinechloride)

De werking van deze geneesmiddelen kan door hydrochloorthiazide versterkt worden.

Trimethoprim

Gelijktijdige toediening van ACE-inhibitoren en thiaziden met trimethoprim verhoogt het risico op hyperkaliëmie.

Sotalol

De door thiazide veroorzaakte hypokaliëmie kan het risico op aritmieën door sotalol verhogen.

Allopurinol

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

Ciclosporine

Gelijktijdige toediening van ACE-inhibitoren en ciclosporine verhoogt het risico op nierschade en hyperkaliëmie.

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.

Lovastatine

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

Procainamide, cytostatica of immunosuppressiva

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

Trombolytica en/of bètablokkers

Lisinopril mag tegelijk met trombolytica en bètablokkers gebruikt worden.

Hemodialyse

Co-Lisinopril EG 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-inhibitoren. 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 racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) of vildagliptine kan een verhoogd risico geven op angio-oedeem (zie rubriek 4.4).

Co-trimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol)

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Er kunnen geen conclusies worden getrokken uit de epidemiologische gegevens met betrekking tot het risico op teratogeniciteit na blootstelling aan ACE-inhibitoren tijdens het eerste trimester van de zwangerschap; een klein risico kan echter niet worden uitgesloten. Tenzij voortzetting van de behandeling met een ACE-inhibitor als essentieel wordt beschouwd, moeten patiënten die zwanger willen worden, overschakelen op een alternatieve antihypertensieve behandeling met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap. Wanneer zwangerschap wordt geconstateerd, moet de behandeling met ACE-inhibitoren onmiddellijk worden stopgezet en moet zo nodig een alternatieve behandeling worden gestart.

Blootstelling aan een ACE-inhibitor tijdens het tweede en derde trimester is in samenhang gebracht met toxiciteit in menselijke foetussen (verminderde nierfunctie, oligohydrannie, schedelverbeningretardatie) en bij neonaten (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) (zie rubriek 5.3). Als blootstelling aan een ACE-inhibitor heeft plaatsgevonden vanaf het tweede trimester van de zwangerschap, wordt echografische controle van de nierfunctie en de schedel aangeraden. Baby's van wie de moeder ACE-inhibitoren heeft genomen, moeten nauwkeurig op hypotensie worden gecontroleerd (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 het farmacologisch werkingsmechanisme van hydrochloorthiazide kan het gebruik hiervan tijdens het tweede en derde trimester de foetoplacentaire perfusie verstoren en tot foetale en neonatale effecten leiden, zoals icterus, verstoring van de elektrolytenbalans en trombocytopenie.

Hydrochloorthiazide dient niet te worden gebruikt voor zwangerschapsoedeem, zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie wegens het risico op verminderd plasmavolume en placentaire hypoperfusie, terwijl het geen positieve invloed op het ziekteverloop heeft.

Hydrochloorthiazide dient niet te worden gebruikt voor essentiële hypertensie bij zwangere vrouwen, behalve in het zeldzame geval dat er geen andere behandeling mogelijk is.

Borstvoeding

ACE-inhibitoren:

Omdat er geen informatie beschikbaar is over het gebruik van lisinopril/hydrochloorthiazide tijdens de periode van borstvoeding, wordt lisinopril/hydrochloorthiazide niet aanbevolen en verdienen alternatieve behandelingen met een beter vastgesteld veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens borstvoeding de voorkeur, in het bijzonder tijdens het geven van borstvoeding aan pasgeborenen en prematuren.

Hydrochloorthiazide:

Hydrochloorthiazide wordt in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. Thiaziden in hoge dosering die intense diurese veroorzaken, kunnen de melkproductie remmen. Het gebruik van lisinopril/hydrochloorthiazide tijdens de periode van borstvoeding wordt niet aanbevolen. Als lisinopril/hydrochloorthiazide toch gebruikt wordt tijdens de periode van borstvoeding, moet de dosering zo laag mogelijk worden gehouden.

Ook overgevoeligheid voor van sulfonamide afgeleide geneesmiddelen, hypokaliëmie en kernicterus werden geobserveerd.

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

Zoals met andere antihypertensiva kan de combinatie lisinopril/hydrochloorthiazide een gering tot matig effect hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Deze effecten kunnen vooral optreden bij het begin van de behandeling en bij aanpassing van de dosis, en ook bij gebruik in combinatie met alcohol, maar zijn afhankelijk van de individuele gevoeligheid.

Tijdens het besturen van voertuigen of het bedienen van machines dient er rekening mee te worden gehouden 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 die welke reeds gerapporteerd zijn bij lisinopril en hydrochloorthiazide afzonderlijk.

De volgende bijwerkingen werden waargenomen en gerapporteerd tijdens de behandeling met lisinopril/hydrochloorthiazide, met de volgende frequenties: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) waaronder geïsoleerde gevallen, niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

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

Zelden: 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

Laboratoriumtestwaarden

Fluctuaties in laboratoriumwaarden zijn zelden van klinisch belang geweest. Incidenteel zijn hyperglykemie, hyperuricemie, hyperkaliëmie of hypokaliëmie gemeld. Toename in bloedcholesterol- 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):

Infecties en parasitaire aandoeningen: sialoadenitis

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, hyperglykemie, glucosurie, hyperurikemie, verstoring 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, acute myopie, choroïdale effusie en acute nauwehoekglaucoom

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen: vertigo

Hartaandoeningen: posturale hypotensie, hartritmestoornissen

Bloedvataandoeningen: necrotiserende angiitis (vasculitis, cutane vasculitis)

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

Maagdarmaandoeningen: maagirritatie, diarree, obstipatie, pancreatitis

Lever- en galaandoeningen: geelzucht (intrahepatische cholestatische geelzucht)

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

Skeletspierstelsel-, bot- en bindweefsel-aandoeningen: spierkrampen, spierzwakte

Nier- en urinewegaandoeningen: nierdysfunctie, interstitiële nefritis

Algemene aandoeningen: koorts, zwakte

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).

Lisinopril en andere ACE-inhibitoren

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-immuunziekte

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zeer zelden: hypoglykemie

Zenuwstelselaandoeningen en psychische stoornissen

Vaak: duizeligheid, hoofdpijn, syncope

Soms: stemmingswisselingen, paresthesie, vertigo, smaakstoornissen, slaapstoornissen

Zelden: mentale verwarring

Niet bekend: depressieve symptomen

Hart- en bloedvataandoeningen

Vaak: orthostatische effecten (waaronder 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

Maagdarmaandoeningen

Vaak: diarree, braken

Soms: misselijkheid, buikpijn en indigestie

Zelden: droge mond

Zeer zelden: pancreatitis, intestinaal angio-oedeem

Lever- en galaandoeningen

Soms: verhoogde leverenzymen en bilirubine

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

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

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: rash, pruritus

Zelden: overgevoeligheid/angioneurotisch oedeem: angioneurotisch oedeem in gezicht, extremiteiten, lippen, tong, glottis en/of larynx (zie rubriek 4.4), urticaria, alopecie, psoriasis

Zeer zelden: diaforese, pemphigus, toxische epidermale necrolyse, syndroom van Stevens-Johnson, erythema multiforme

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.

Nier- en urinewegaandoeningen

Vaak: nierdysfunctie

Zelden: uremie, acuut nierfalen

Zeer zelden: oligurie/anurie

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Soms: impotentie

Zelden: gynaecomastie

Endocriene aandoeningen

Zelden: syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms: vermoeidheid, asthenie

Onderzoeken

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

Zelden: verhoging van het serumbilirubine, hyponatriëmie

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:

België:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) – Afdeling
Vigilantie – Postbus 97 – B-1000 Brussel Madou of via de website:
www.eenbijwerkingmelden.be.

Luxemburg:

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54511 Vandoeuvre Les Nancy Cedex
Tel.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87
E-mail: crpv@chru-nancy.fr

of

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
20, rue de Bitbourg
L-1273 Luxembourg-Hamm
Tel.: (+352) 2478 5592
E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu
Website: <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

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 de elektrolytenbalans 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-inhibitoren kunnen zijn hypotensie, shock van de bloedcirculatie, verstoringen 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 ook 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 pacemakerbehandeling is aangewezen voor therapieresistente bradycardie. Vitale tekenen, serumelektrolyten en creatinineconcentraties dienen regelmatig te worden gecontroleerd.

Hydrochloorthiazide

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 werd toegediend, kan hypokaliëmie hartritmestoornissen versterken.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme: Beide bestanddelen, de ACE-inhibitor en het diureticum, hebben aanvullende werkingswijzen 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-aldosteronsysteem met reductie van de plasmaconcentratie van angiotensine II en aldosteron. Lisinopril heeft een antihypertensief effect zelfs bij patiënten met een laagreninehypertensie. 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 therapeutische effect van lisinopril.

Hydrochloorthiazide is een thiazidediureticum en een antihypertensief middel dat de plasmarenine-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 op dit 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 ($\sim 25\ 000$ 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

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 serumconcentraties worden 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 minstens 24 uur.

Hydrochloorthiazide: Het diuretische effect wordt waargenomen binnen 2 uur. Het maximale effect wordt bereikt na 4 uur. Het klinisch waarneembare diuretische 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 duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. In dierproeven induceren angiotensineconversie-enzym-inhibitoren 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-inhibitoren op het foetale renine-angiotensinesysteem en gedeeltelijk aan ischemie als gevolg van hypotensie bij de moeder en dalingen van de foetoplacentale bloedtoevoer en de aanvoer van zuurstof/voedingsstoffen tot de foetus (zie rubriek 4.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Calciumwaterstoffosfaat dihydraat (E341)
Magnesiumstearaat (E470b)
Maïszetmeel
Mannitol (E421)
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide (E551).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Co-Lisinopril EG 20/12,5 mg: 5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Co-Lisinopril EG 20/12,5 mg

PVC/PVDC/aluminium blisterverpakkingen in kartonnen verpakking; 10, 14, 15, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 70, 80, 90, 98, 100, 200, 250, 400, 500 en 1000 tabletten per verpakking.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
1020 Brussel

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

Co-Lisinopril EG 20/12,5 mg tabletten: BE261161

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

Datum van laatste hernieuwing: 24/12/2008.

10. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 01/2022
Datum van herziening van de tekst: 01/2022