

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Co-Lisinopril Sandoz 10 mg/12,5 mg tabletten

Co-Lisinopril Sandoz 20 mg/12,5 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 10 mg lisinopril (als dihydraat) en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

Elke tablet bevat 20 mg lisinopril (als dihydraat) en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

De tablet is roze, rond en biconvex met een breukstreep aan één kant.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie:

- na geschikte stabilisatie van de patiënt op een regime waarin elk van de werkzame stoffen afzonderlijk wordt toegediend
- bij patiënten met een arteriële druk die niet met lisinopril alleen onder controle kan worden gehouden.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Posologie

De keuze van een geschikte antihypertensieve dosering van lisinopril en hydrochloorthiazide zal afhangen van de klinische evaluatie van de patiënt.

De toediening van een vaste combinatie van lisinopril en hydrochloorthiazide wordt gewoonlijk aanbevolen na verhoging van de dosis van de individuele componenten.

Indien klinisch geïndiceerd, kan een directe overschakeling van een monotherapie op een vaste combinatie worden overwogen.

Tabletten van 10 mg/12,5 mg kunnen worden toegediend aan patiënten waarvan de arteriële druk niet adequaat onder controle kan worden gehouden door inname van 10 mg lisinopril in monotherapie (zie rubriek 4.4).

Tabletten van 20 mg/12,5 mg kunnen worden toegediend aan patiënten waarvan de arteriële druk niet adequaat onder controle kan worden gehouden door inname van 20 mg lisinopril in monotherapie (zie rubriek 4.4).

Het is aanbevolen de maximale dagdosis van 40 mg lisinopril/25 mg hydrochloorthiazide niet te overschrijden.

Zoals met alle andere geneesmiddelen eenmaal daags, dienen de tabletten te worden ingenomen op ongeveer hetzelfde tijdstip elke dag.

Nierinsufficiëntie

De combinatie lisinopril/hydrochloorthiazide is niet aangewezen bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <30 ml/min). Bij patiënten met een creatinineklaring tussen 30 en 80 ml/min, mag de combinatie enkel worden gebruikt na titrerings van de afzonderlijke bestanddelen.

De aanbevolen startposologie van lisinopril als monotherapie bij deze groep patiënten bedraagt 5-10 mg (zie rubriek 4.4).

Patiënten die met diuretica worden behandeld

Bij het starten van de medicatie kan er symptomatische hypotensie optreden, vooral bij patiënten met natrium- en/of volumedepletie als gevolg van de behandeling met een diureticum.

Alvorens de behandeling met Co-Lisinopril Sandoz in tabletten te starten, moet de inname van diuretica 2 tot 3 dagen worden onderbroken. Als dat niet mogelijk is, moet de behandeling worden gestart met lisinopril alleen in een dosering van 2,5 mg. De nierfunctie en het serumkalium moeten worden gevolgd. De verdere dosis van lisinopril moet worden aangepast volgens de respons van de bloeddruk. Zo nodig mag de behandeling met diuretica worden hervat (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Pediatrische patiënten

De tolerantie en de doeltreffendheid van de combinatie lisinopril en hydrochlorothiazide werden niet bepaald bij kinderen. Daarom wordt gebruik bij kinderen niet aanbevolen.

Ouderen

In klinische studies met de combinatie van lisinopril en hydrochloorthiazide werd niet aangetoond dat de leeftijd gepaard gaat met veranderingen van de werkzaamheid of de veiligheid. Bij oudere patiënten is de kans evenwel groter dat de nierfunctie verminderd is en moet de dosering worden aangepast indien nodig. Bij oudere patiënten moet de dosering zorgvuldig worden aangepast (aanpassing van de dosering van de individuele componenten). Zie de bovenvermelde rubriek over "Nierinsufficiëntie".

Wijze van toediening

Oraal gebruik

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid aan de werkzame stoffen, andere remmers van het angiotensineconverterende enzym (ACE) of andere van sulfonamide afgeleide geneesmiddelen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen Voorgeschiedenis van angio-oedeem bij een vroegere behandeling met ACE-remmers
- Erfelijk of idiopathisch angio-oedeem
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6)
- Ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min)
- Anurie
- Ernstige leverinsufficiëntie
- Het concomitante gebruik van Co-Lisinopril Sandoz met geneesmiddelen die aliskiren bevatten, is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierfunctiestoornis (GFR < 60 ml/min./1,73 m²) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).
- Gelijktijdig gebruik met sacubitril/valsartan. De behandeling met Co-Lisinopril Sandoz 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 wordt zelden gezien bij patiënten met een ongecompliceerde hypertensie, maar treedt gemakkelijker op als de patiënt in volumedepletie is, bijv. door behandeling met diuretica, een zoutarm dieet, dialyse, diarree of braken of als hij een ernstige reninedependente hypertensie heeft (zie rubrieken 4.5 en 4.8). Bij dergelijke patiënten moeten de serumelektrolyten op regelmatige tijdstippen worden gecontroleerd.

Bij patiënten die een hoger risico lopen op symptomatische hypotensie, moet de behandeling worden gestart en moet de dosering worden aangepast onder nauwgezet medisch toezicht. Bijzondere aandacht moet worden besteed aan patiënten met ischemisch hartlijden of cerebrovasculair lijden, omdat een te sterke daling van de bloeddruk zou kunnen resulteren in een myocardinfarct of een cerebrovasculair accident.

Als hypotensie optreedt, moet de patiënt in liggende houding worden gelegd en moet hij indien nodig een intraveneus infuus van een 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing krijgen. Een voorbijgaande hypotensieve respons is geen contra-indicatie voor verdere toediening. Na herstel van een effectief bloedvolume en de druk mag de behandeling in een lagere dosis worden hervat of kan één van beide componenten alleen worden gebruikt.

Bij sommige patiënten met hartfalen die een normale of lage bloeddruk hebben, zou de systemische bloeddruk verder kunnen dalen met lisinopril. Dat effect is te verwachten en is gewoonlijk geen reden om de behandeling stop te zetten. Als de hypotensie symptomatisch wordt, kan een verlaging van de dosering of stopzetting van lisinopril/hydrochloorthiazide noodzakelijk zijn.

Aorta- en mitralisklepstenose/hypertrofische cardiomyopathie

Zoals met andere ACE-remmers is voorzichtigheid geboden bij gebruik van lisinopril bij patiënten met een mitralisklepstenose of een obstructie van het uitstroomkanaal van het linkerventrikel zoals aortastenose of hypertrofische cardiomyopathie.

Nierinsufficiëntie

Thiaziden zijn misschien geen geschikte diuretica voor gebruik bij patiënten met nierinsufficiëntie en zijn niet werkzaam bij een creatinineklaring van 30 ml/min of lager (wat overeenstemt met een matige tot ernstige nierinsufficiëntie).

Lisinopril/hydrochloorthiazide mag pas worden toegediend aan patiënten met nierinsufficiëntie (creatinineklaring van 80 ml/min of lager) nadat door aanpassing van de dosering van de individuele componenten is vastgesteld welke doseringen vereist zijn in de combinatietablet.

Bij patiënten met hartfalen kan hypotensie na het starten van een behandeling met ACE-remmers leiden tot een verdere achteruitgang van de nierfunctie. In die situatie zijn gevallen van (gewoonlijk reversibel) acuut nierfalen gerapporteerd.

Bij sommige patiënten met een stenose van beide nierarteriën of een stenose van de arterie van een solitaire nier die werden behandeld met remmers van het angiotensineconverterende enzym, werd een stijging van het bloedureum en het serumcreatinine gezien, die gewoonlijk reversibel was na stopzetting van de behandeling. Die kans is groter bij patiënten met nierinsufficiëntie. Als er ook renovasculaire hypertensie is, is er een hoger risico op ernstige hypotensie en nierinsufficiëntie. Bij die patiënten moet de behandeling worden gestart onder nauwgezet medisch toezicht met lagere doseringen en zorgvuldige verhoging van de dosering. Aangezien een behandeling met diuretica kan bijdragen tot de bovenvermelde complicaties, moet de nierfunctie worden gevolgd tijdens de eerste weken van behandeling met lisinopril/hydrochloorthiazide.

Sommige patiënten met hypertensie en ogenschijnlijk geen vooraf bestaande nierziekte hebben een gewoonlijk lichte en voorbijgaande stijging van het bloedureum en serumcreatinine ontwikkeld als lisinopril samen met een diureticum werd gegeven.

De kans daarop is groter bij patiënten met een voorafbestaande nierinsufficiëntie. Een verlaging van de dosis en/of stopzetting van het diureticum en/of lisinopril kunnen noodzakelijk zijn.

Vroegere behandeling met diuretica

De behandeling met diuretica moet 2-3 dagen voor het starten van lisinopril/hydrochloorthiazide worden stopgezet. Als dat niet mogelijk is, moet de behandeling worden gestart met lisinopril alleen in een dosering van 5 mg.

Niertransplantatie

Het geneesmiddel mag niet worden gebruikt aangezien er geen ervaring is bij patiënten bij wie recentelijk een nier werd overgeplant.

Anafylactoïde reacties bij hemodialysepatiënten

Het gebruik van lisinopril/hydrochloorthiazide is niet geïndiceerd bij patiënten die dialyse nodig hebben wegens nierfalen.

Anafylactoïde reacties zijn gerapporteerd bij patiënten die bepaalde hemodialyseprocedures ondergingen (bijv. met de high-fluxmembraan AN69 en tijdens LDL-afereze (low density lipoproteïnen) met dextraansulfaat) en die tevens met een ACE-remmer werden behandeld. Bij die patiënten moet worden overwogen om een ander type dialysemembraan of een andere klasse van antihypertensiva te gebruiken.

Anafylactoïde reacties als gevolg van LDL-afereze (low density lipoproteïne)

In zeldzame gevallen hebben patiënten die werden behandeld met ACE-remmers tijdens LDL-afereze (low density lipoproteïnen) met dextraansulfaat, levensbedreigende anafylactische reacties vertoond. Die symptomen konden worden voorkomen door de behandeling met ACE-remmers voor elke afereze tijdelijk te onderbreken.

Leverinsufficiëntie

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van thiaziden bij patiënten met een verminderde leverfunctie of een progressieve leverziekte aangezien lichte veranderingen van de vocht- en elektrolytenbalans een hepatisch coma kunnen uitlokken (zie rubriek 4.3). Zelden werden ACE-remmers in verband gebracht met een syndroom dat begint met cholestatische icterus of hepatitis en dat verergert tot fulminante necrose en (soms) de dood. Het mechanisme van dat syndroom is niet bekend. Patiënten die lisinopril/hydrochloorthiazide krijgen en geelzucht of een sterke stijging van leverenzymen ontwikkelen, moeten lisinopril/hydrochloorthiazide stopzetten en moeten een geschikte medische follow-up krijgen.

Heelkunde/anesthesie

Bij patiënten die een grote operatie ondergaan, of tijdens anesthesie met geneesmiddelen die hypotensie veroorzaken, kan lisinopril de vorming van angiotensine II als gevolg van een compensatoire afgifte van renine blokkeren. Als hypotensie optreedt en als die wordt toegeschreven aan dat mechanisme, kan ze worden gecorrigeerd door volume-expansie.

Metabole en endocriene effecten

Behandeling met ACE-remmers en thiazidediureticatherapie kunnen de glucosetolerantie verstoren. Het kan nodig zijn om de dosering van antidiabetica, met inbegrip van insuline, aan te passen. Bij diabetici die worden behandeld met orale antidiabetica of insuline, dient glycemiecontrole nauwkeurig te worden uitgevoerd gedurende de eerste maand van de behandeling met een ACE-remmer. Latente diabetes mellitus kan bij behandeling met thiazidediuretica manifest worden.

Een behandeling met thiazidediuretica kan een stijging veroorzaken van de cholesterol- en de triglyceridenspiegels. Een behandeling met thiaziden kan bij sommige patiënten hyperurikemie en/of jicht

uitlokken. Lisinopril kan echter de urinaire urinezuurexcretie verhogen en zo het urinezuurverhogende effect van hydrochloorthiazide tegengaan.

Elektrolytenstoornissen

Zoals bij alle patiënten die een behandeling met diuretica krijgen, moeten de serumelektrolyten periodiek op geschikte tijdstippen worden gecontroleerd.

Thiaziden, met inbegrip van hydrochloorthiazide, kunnen vocht- of elektrolytenstoornissen veroorzaken (hypokaliëmie, hyponatriëmie en hypochloremische alkalose). Waarschuwingstekenen van vocht- of elektrolytenstoornissen zijn droge mond, dorst, zwakte, lethargie, sufheid, spierpijn of -krampen, spiervermoeidheid, hypotensie, oligurie, tachycardie en maag-darmstoornissen zoals nausea of braken. Dilutiehyponatriëmie kan optreden bij oedemateuze patiënten als het heel warm is. Een chloridetekort is doorgaans licht en vergt geen behandeling. Thiaziden verhogen de urinaire excretie van magnesium, wat kan resulteren in hypomagnesiëmie.

Thiaziden kunnen de urinaire calciumexcretie verlagen en kunnen een intermitterende en lichte stijging van het serumcalcium veroorzaken. Uitgesproken hypercalciëmie kan getuigen van een verborgen hyperparathyreoïdie. Thiaziden moeten worden stopgezet voor de bijschildklierfunctie wordt onderzocht.

Hyperkaliëmie

ACE-remmers kunnen hyperkaliëmie veroorzaken door remming van de afgifte 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 gebruikmaken van kaliumsupplementen (waaronder zoutvervangers), kaliumsparende diuretica (bijvoorbeeld spironolacton, triamteren of amiloride) of andere geneesmiddelen waarbij een verhoogd kaliumgehalte in het serum kan optreden (bijvoorbeeld heparine, trimethoprim of co-trimoxazol, ook bekend als trimethoprim/sulfamethoxazol, en in het bijzonder aldosteronantagonisten of angiotensinereceptorblokkers). Als gelijktijdig gebruik van de hierboven genoemde geneesmiddelen nodig wordt geacht, dienen ze met voorzichtigheid toegepast te worden bij patiënten die ACE-remmers gebruiken, waarbij de serumkaliumspiegel en de nierfunctie regelmatig gecontroleerd moeten worden (zie rubriek 4.5).

Diabetespatiënten

Bij diabetespatiënten die worden behandeld met orale antidiabetica of insuline, moet de glykemiecontrole tijdens de eerste maand van behandeling met een ACE-remmer nauwlettend worden gevolgd (zie rubriek 4.5).

Overgevoeligheid/angio-oedeem

Angio-oedeem van het gezicht, de extremiteiten, de lippen, de tong, de glottis en/of de larynx is soms gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld met remmers van het angiotensineconverterende enzym zoals lisinopril. Dat kan op elk moment tijdens de behandeling optreden. In dergelijke gevallen moet lisinopril onmiddellijk worden stopgezet en moeten een geschikte behandeling en monitoring worden gestart om ervoor te zorgen dat de symptomen volledig verdwenen zijn voor de patiënt wordt ontslagen. Zelfs als alleen de tong gezwollen is zonder respiratoire distress, kan een langere observatie vereist zijn omdat een behandeling met antihistaminica en corticosteroiden soms niet volstaat.

Zeer zelden zijn fatale gevallen gerapporteerd als gevolg van angio-oedeem met larynxoedeem of tongoedeem. Patiënten met een aantasting van de tong, de glottis of de larynx zullen waarschijnlijk een obstructie van de luchtwegen ontwikkelen, vooral patiënten met een voorgeschiedenis van chirurgie van de luchtwegen. In dergelijke gevallen moet meteen een spoedbehandeling worden toegediend. Die kan bestaan in toediening van adrenaline en/of het openhouden van de luchtwegen. De patiënt moet van dichtbij worden gevolgd tot de symptomen volledig en blijvend zijn verdwenen.

Remmers van het angiotensineconverterende enzym veroorzaken vaker angio-oedeem bij zwarte patiënten dan bij niet-zwarte patiënten.

Patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem dat niet gerelateerd was aan behandeling met ACE-remmers, lopen misschien een hoger risico op angio-oedeem bij toediening van een ACE-remmer (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 Co-Lisinopril Sandoz worden gestart. Behandeling met Co-Lisinopril Sandoz 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).

Bij patiënten die thiaziden krijgen, kunnen overgevoelighedsreacties optreden met of zonder voorgeschiedenis van allergie of bronchiaal astma. Een exacerbatie of activering van systemische lupus erythematosus is gerapporteerd bij gebruik van thiaziden.

Desensibilisatie

Patiënten die ACE-remmers kregen tijdens een desensibilisatiebehandeling (bijv. gif van Hymenopterae), hebben anafylactoïde reacties vertoond. Bij die patiënten konden die reacties worden vermeden als de ACE-remmer tijdelijk werd stopgezet, maar ze traden weer op als de ACE-remmer per ongeluk opnieuw werd toegediend.

Neutropenie/agranulocytose

Neutropenie/agranulocytose, trombocytopenie en anemie zijn gerapporteerd bij patiënten die ACE-remmers kregen. Bij patiënten met een normale nierfunctie zonder andere complicerende factoren treedt zelden neutropenie op. Neutropenie en agranulocytose zijn reversibel na stopzetting van de ACE-remmer. Uiterste voorzichtigheid is geboden bij gebruik van lisinopril bij patiënten met een vasculaire collageenziekte, een behandeling met immunosuppressiva, allopurinol of procaïnamide of een combinatie van die complicerende factoren, vooral als de nierfunctie op voorhand al verminderd is. Sommige van die patiënten hebben ernstige infecties ontwikkeld, die in enkele gevallen niet reageerden op een intensieve behandeling met antibiotica. Als lisinopril bij dergelijke patiënten wordt gebruikt, is een periodieke controle van het aantal witte bloedcellen raadzaam en moeten de patiënten de raad krijgen om eventuele tekenen van een infectie te rapporteren.

Ras

Remmers van het angiotensineconverterende enzym veroorzaken vaker angio-oedeem bij zwarte patiënten dan bij niet-zwarte patiënten.

Zoals andere ACE-remmers kan lisinopril minder werkzaam zijn bij het verlagen van de bloeddruk bij zwarte patiënten dan bij niet-zwarte patiënten, mogelijk als gevolg van een hogere prevalentie van laagreninetoestand bij zwarte patiënten met hypertensie.

Hoest

Hoest is gerapporteerd bij gebruik van ACE-remmers. De hoest is typisch niet-productief, persisterend en verdwijnt na stopzetting van de behandeling. Bij de differentiële diagnose van hoest moet worden gedacht aan de mogelijkheid van door ACE-remmers veroorzaakte hoest.

Lithium

De combinatie van ACE-remmers en lithium wordt doorgaans niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Dopingtest

Het hydrochloorthiazide dat in dit geneesmiddel zit, zou een positieve uitkomst kunnen geven bij een dopingtest.

Zwangerschap

ACE-remmers mogen niet worden gestart tijdens de zwangerschap. Tenzij een verdere behandeling met ACE-remmers essentieel wordt geacht, moeten patiënten die een zwangerschap plannen, worden overgeschakeld op andere antihypertensiva waarvan het veiligheidsprofiel bij gebruik tijdens de zwangerschap bewezen is. Als een zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk worden stopgezet en indien nodig, moet een alternatieve behandeling worden gestart (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

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

Er zijn aanwijzingen dat het concomitante gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorblokkers of aliskiren het risico verhoogt op hypotensie, hyperkaliëmie en verminderde nierfunctie (waaronder acuut nierfalen). Dubbele blokkade van het RAAS door het gelijktijdige gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorblokkers of aliskiren wordt bijgevolg niet aangeraden (zie rubrieken 4.5 en 5.1). Wanneer een behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, moet dit uitsluitend gebeuren onder het toezicht van een specialist met frequente en nauwgezette controle van de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorblokkers mogen niet gelijktijdig worden gebruikt bij patiënten met diabetische nefropathie.

Choroïdale effusie, acute myopie en secundair geslotenhoekglaucoom

Sulfonamide- of sulfonamidederivaten kunnen een idiosyncratische reactie veroorzaken die leidt tot choroïdale effusie met gezichtsvelddefect, acute, voorbijgaande myopie en acuut geslotenhoekglaucoom. Symptomen zijn een plotselinge daling van de gezichtsscherpte of plotselinge oogpijn, typisch optredend enkele uren tot weken na het starten van het geneesmiddel. Een onbehandeld acuut geslotenhoekglaucoom kan leiden tot een blijvend gezichtsverlies. De primaire behandeling bestaat erin hydrochloorthiazide zo snel mogelijk stop te zetten. Als de oogdruk niet onder controle komt, moet misschien meteen een medische of chirurgische behandeling worden overwogen. Eén van de risicofactoren voor ontwikkeling van een acuut geslotenhoekglaucoom is een voorgeschiedenis van allergie voor sulfonamiden of penicilline.

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).

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 Sandoz 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.

Natrium

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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 rubrieken 4.3 en 4.4).

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en neutrale endopeptidase-remmers (NEP-remmers) (bijvoorbeeld racecadotril), remmers van het mammalian target of rapamycin (mTOR) (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus), vildagliptine of een weefselplasminogeenactivator kan een verhoogd risico geven op angio-oedeem (zie rubriek 4.4).

Lithium

Een reversibele stijging van de serumlithiumconcentraties en toxiciteit zijn gerapporteerd bij concomiterende toediening van lithium met ACE-remmers. Diuretica en ACE-remmers verlagen de renale klaring van lithium en houden een hoog risico in op lithiumtoxiciteit. De combinatie van lisinopril en hydrochloorthiazide met lithium wordt daarom niet aanbevolen en een zorgvuldige monitoring van de serumlithiumspiegels is vereist als de combinatie noodzakelijk blijkt te zijn (zie rubriek 4.4).

Kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica of kaliumhoudende zoutvervangingsmiddelen en andere geneesmiddelen die het kaliumgehalte in het serum kunnen verhogen

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/hydrochloorthiazide worden behandeld. Kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, triamteren of amiloride), kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers kunnen een significante verhoging van het serumkalium veroorzaken, vooral bij patiënten met een verminderde nierfunctie of diabetes mellitus. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van lisinopril met andere geneesmiddelen die het serumkalium verhogen, zoals trimethoprim en co-trimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), omdat bekend is dat trimethoprim zich gedraagt als een kaliumsparende diureticum zoals amiloride. Daarom wordt een combinatie van lisinopril/hydrochloorthiazide en bovengenoemde geneesmiddelen niet aanbevolen. Als gelijktijdig gebruik geïndiceerd is, moeten deze middelen met voorzichtigheid gebruikt worden, met regelmatige controle van de serumkaliumspiegel (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddelen die torsade de pointes kunnen veroorzaken

Gezien het risico op hypokaliëmie is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening van hydrochloorthiazide en geneesmiddelen die torsade de pointes kunnen veroorzaken, bijv. sommige antiaritmica, sommige antipsychotica en andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze torsade de pointes kunnen veroorzaken.

Tricyclische antidepressiva/antipsychotica/anesthetica

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

Niet-steroïdale ontstekingsremmende middelen (NSAID's), waaronder acetylsalicylzuur

Chronische toediening van NSAID's (met inbegrip van selectieve cyclo-oxygenase 2-remmers) kan het bloeddrukverlagende effect van een ACE-remmer tegengaan. NSAID's en ACE-remmers kunnen een additief negatief effect uitoefenen op de nierfunctie. Die effecten zijn gewoonlijk reversibel. Zelden kan

acuut nierfalen optreden, vooral bij patiënten met een verminderde nierfunctie zoals ouderen en uitgedroogde patiënten.

Goud

Nitritoïde reacties (symptomen van vasodilatatie met blozen, nausea, duizeligheid en hypotensie, die zeer ernstig kunnen zijn) na injectie van goudpreparaten (bijvoorbeeld natriumaurothiomalaat) zijn vaker gerapporteerd bij patiënten die een behandeling met ACE-remmers kregen.

Sympathicomimetica

Sympathicomimetica kunnen het bloeddrukverlagend effect van ACE-remmers verminderen. Thiaziden kunnen de gevoeligheid van arteriën voor noradrenaline verminderen, maar niet in zodanige mate dat het vasoconstrictieve middel bij therapeutisch gebruik niet meer werkzaam is.

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) met ACE-remmers, angiotensine II-receptorblokkers of aliskiren

Gegevens uit klinische onderzoeken hebben aangetoond dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) door het gelijktijdige gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorblokkers of aliskiren in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en verminderde nierfunctie (waaronder acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van één enkel geneesmiddel dat het RAAS beïnvloedt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

Andere antihypertensiva

Gelijktijdig gebruik van deze geneesmiddelen kan het bloeddrukverlagende effect van lisinopril/hydrochloorthiazide versterken.

Gelijktijdig gebruik van glyceryltrinitraat en andere nitraten of andere vasodilatoren kan de bloeddruk nog meer verlagen.

Antidiabetica

In epidemiologische studies werd aangetoond dat gelijktijdige toediening van ACE-remmers en antidiabetica (insulines, orale antidiabetica) een sterker bloedglucoseverlagend effect kan teweegbrengen met risico op hypoglykemie. Dat fenomeen is vaker opgetreden tijdens de eerste weken van combinatietherapie en bij patiënten met nierinsufficiëntie. Behandeling met een thiazidediureticum kan leiden tot een verminderde glucosetolerantie. De behoefte aan andere antidiabetica, inclusief insuline, bij diabetische patiënten kan verhoogd, verlaagd of onveranderd zijn.

Het hyperglykemische effect van diazoxide kan worden versterkt door thiaziden.

Andere kaliumuitscheidende diuretica, amfotericine B (parenteraal), carbenoxolon, corticosteroiden, adrenocorticotroop hormoon (ACTH) of stimulerende laxeermiddelen

Hydrochloorthiazide kan de elektrolytenstoornissen en vooral hypokaliëmie verergeren.

Het is te verwachten dat het kaliumverlagende effect van hydrochloorthiazide kan worden versterkt door geneesmiddelen waarbij kaliumverlies en hypokaliëmie kan optreden (bijvoorbeeld andere kaliumuitscheidende diuretica, laxeermiddelen, amfotericine, carbenoxolon, salicylzuurderivaten).

Hypokaliëmie kan zich ontwikkelen bij gelijktijdig gebruik van steroïden of het adrenocorticotroop hormoon (ACTH).

Calciumzouten/vitamine D

De serumcalciumspiegels kunnen stijgen als gevolg van een verminderde excretie bij gelijktijdige toediening met thiazidediuretica. Als er een calciumsupplement of vitamine D moet worden voorgeschreven, dient het serumcalciumgehalte te worden gecontroleerd en de dosis dient overeenkomstig te worden aangepast.

Hartglycosiden

Er is een hoger risico op digitalistoxiciteit in geval van een door thiaziden veroorzaakte hypokaliëmie (bijvoorbeeld een verhoogde ventriculaire prikkelbaarheid).

Colestyramine en colestipol

Deze kunnen de absorptie van hydrochloorthiazide vertragen of verminderen. Daarom moeten sulfonamidediuretica minstens 1 uur voor of 4-6 uur na inname van deze geneesmiddelen worden ingenomen.

Niet-depolariserende myorelaxantia (bijv. tubocurarinechloride)

Het effect van deze geneesmiddelen kan worden gepotentieerd door hydrochloorthiazide.

Sotalol

Hypokaliëmie als gevolg van een behandeling met thiaziden kan het risico op door sotalol geïnduceerde aritmie versterken.

Andere gelijktijdige therapie

Thiaziden kunnen het risico op bijwerkingen als gevolg van amantadine verhogen.

Posturale hypotensie kan worden verergerd door gelijktijdig gebruik van alcohol, barbituraten of anesthetica.

Allopurinol

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

Ciclosporine

Gelijktijdige toediening van ACE-remmers en ciclosporine verhoogt het risico op nierbeschadiging en hyperkaliëmie. Controle van de serumkaliumspiegel wordt aanbevolen.

Een gelijktijdige behandeling met ciclosporine kan het risico op hyperurikemie en jicht-achtige complicaties verhogen.

Heparine

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

Lovastatine

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

Cytostatica, immunosuppressiva, procaïnamide

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

Thiaziden kunnen de renale uitscheiding van cytotoxische geneesmiddelen (bijvoorbeeld cyclofosfamide, methotrexaat) verminderen en hun myelosuppressieve effecten verhogen.

Rijvaardigheid en vermogen om machines te gebruiken

Combinatieproducten van lisinopril/hydrochloorthiazide kunnen een licht tot matig effect hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken (zie rubriek 4.7).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

ACE-remmers

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

Er

kunnen geen duidelijke conclusies getrokken worden uit resultaten van epidemiologisch onderzoek naar de kans op teratogene effecten als gevolg van blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap; een kleine toename in het risico kan echter niet worden uitgesloten. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een andere anti-hypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van de ACE-remmer therapie noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld dient de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk gestaakt te worden, en moet, indien nodig, begonnen worden met een alternatieve therapie. Het is bekend dat blootstelling aan ACE-remmers gedurende het tweede en derde trimester humane foetale toxiciteit (verslechterde nierfunctie, oligohydramnïe, achterstand in schedelverharding) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) kan induceren (zie rubriek 5.3). Als blootstelling vanaf het tweede trimester van de zwangerschap heeft plaatsgevonden, wordt een echoscopie van de nierfunctie en de schedel aanbevolen. Pasgeborenen van wie de moeder een ACE-remmer heeft gebruikt dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden op hypotensie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Hydrochloorthiazide

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

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

Hydrochloorthiazide mag niet worden gebruikt voor zwangerschapsoedeem, zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie gezien het risico op verminderd plasmavolume en placentaire hypoperfusie, terwijl het geen positieve invloed op het ziekteverloop heeft. Hydrochloorthiazide mag niet worden gebruikt voor essentiële hypertensie bij zwangere vrouwen, behalve in het zeldzame geval dat er geen andere behandeling mogelijk is.

Borstvoeding

ACE-remmers

Aangezien er geen informatie is over het gebruik van lisinopril/hydrochloorthiazide tijdens de periode van borstvoeding, wordt lisinopril/hydrochloorthiazide niet aanbevolen en zijn andere behandelingen met een beter bewezen veiligheidsprofiel tijdens de periode van borstvoeding te verkiezen, vooral bij het geven van borstvoeding aan een pasgeboren of premature zuigeling.

Hydrochloorthiazide

Hydrochloorthiazide wordt bij de mens in kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden.

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

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

Zoals andere antihypertensiva kunnen combinatieproducten van lisinopril/hydrochloorthiazide een licht tot matig effect hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken. Dat is vooral het geval bij de start van de behandeling of als de dosering wordt veranderd en ook bij gebruik in combinatie met alcohol, maar dat hangt af van de individuele gevoeligheid. Bij het rijden met een voertuig of bedienen van machines moet er rekening mee worden gehouden dat af en toe duizeligheid of vermoeidheid kunnen optreden.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen werden waargenomen en gerapporteerd tijdens behandeling met lisinopril en/of hydrochloorthiazide met de volgende frequenties:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$)

Zeer zelden (< 10.000)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

De frequentste bijwerkingen zijn hoest, duizeligheid, hypotensie en hoofdpijn, die kunnen optreden bij 1 tot 10% van de behandelde patiënten. In klinische studies waren de bijwerkingen gewoonlijk licht en van voorbijgaande aard en in de meeste gevallen moest de behandeling niet worden onderbroken.

Lisinopril

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zelden	Daling van het hemoglobinegehalte, daling van het hematocriet.
Zeer zelden	Beenmergonderdrukking, anemie, trombocytopenie, leukopenie, neutropenie, agranulocytose (zie rubriek 4.4), hemolytische anemie, lymfadenopathie, auto-immuunziekte
Immuunsysteemaandoeningen	
Niet bekend	Anafylactische/anafylactoïde reactie
Endocriene aandoeningen	
Zelden	Syndroom van ongepaste secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer zelden	Hypoglykemie
Psychische stoornissen	
Soms	Stemmingsveranderingen
Zelden	Verwardheid
Niet bekend	Depressieve symptomen, hallucinaties
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak	Duizeligheid, hoofdpijn, syncope
Soms	Paresthesie, vertigo, smaakstoornis, slaapstoornissen
Zelden	Reukstoornissen
Hartaandoeningen	
Soms	Myocardinfarct of cerebrovasculair accident, mogelijk als gevolg van een te sterke hypotensie bij hoogrisicopatiënten (zie rubriek 4.4), hartkloppingen, tachycardie
Bloedvataandoeningen	
Vaak	Orthostatische effecten (met inbegrip van orthostatische hypotensie)

Soms	Syndroom van Raynaud
Niet bekend	Flushing
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Vaak	Hoest (zie rubriek 4.4)
Soms	Rinitis
Zeer zelden	Bronchospasme, sinusitis, allergische alveolitis/eosinofiele pneumonie
Maag-darmstelselaandoeningen	
Vaak	Diarree, braken
Soms	Nausea, buikpijn en indigestie
Zelden	Droge mond
Zeer zelden	Pancreatitis, intestinaal angio-oedeem
Lever- en galaandoeningen	
Soms	Verhoogde leverenzymen en bilirubine.
Zeer zelden	Hepatocellulaire of cholestatische hepatitis, geelzucht en leverfalen (zie rubriek 4.4)*
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Soms	Uitslag, pruritus
Zelden	Overgevoeligheidsoedeem/angio-oedeem: angio-oedeem van het gezicht, de extremiteiten, de lippen, de tong, de glottis en/of de larynx (zie rubriek 4.4), urticaria, alopecia, psoriasis.
Zeer zelden	Zweten, pemfigus, toxische epidermale necrolyse, stevens-johnsonsyndroom, erythema multiforme, cutaan pseudolymfoom**
Nier- en urinewegaandoeningen	
Vaak	Slechte werking van de nieren
Zelden	Uremie, acuut nierfalen
Zeer zelden	Oligurie/anurie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Soms	Impotentie
Zelden	Gynaecomastie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Soms	Asthenie, vermoeidheid
Onderzoeken	
Soms	Stijging van het bloedureum, stijging van het serumcreatinine, hyperkaliëmie
Zelden	Hyponatriëmie

* Zeer zelden werd gerapporteerd dat de bijwerking van hepatitis bij sommige patiënten was verergerd tot leverfalen. Patiënten die een combinatie van lisinopril/hydrochloorthiazide krijgen en die icterus of een uitgesproken stijging van de leverenzymen ontwikkelen, moeten de combinatie lisinopril/hydrochloorthiazide stopzetten en moeten een geschikte medische follow-up krijgen.

** Er werd een symptomencomplex gerapporteerd dat één of meer van de volgende kan omvatten: koorts, vasculitis, spierpijn, gewrichtspijn/artritis, positieve ANF (antinucleaire factor), verhoogde bezinkingssnelheid (BS), eosinofilie en leukocytose, uitslag, fotosensitiviteit of andere dermatologische verschijnselen kunnen optreden.

Hydrochloorthiazide

Infecties en parasitaire aandoeningen	Niet bekend	Sialadenitis
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Niet bekend	Niet-melanome huidkanker (basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom)*
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Niet bekend	Leukopenie, neutropenie/agranulocytose, trombocytopenie, aplastische anemie, hemolytische anemie, beenmergonderdrukking
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Niet bekend	Anorexie, hyperglykemie, glucosurie, hyperurikemie, elektrolytenstoornissen (waaronder hyponatriëmie, hypokaliëmie, hypochloremische alkalose en hypomagnesiëmie), stijging van de cholesterol en de triglyceriden, jicht.
Psychische stoornissen	Niet bekend	Rusteloosheid, depressie, slaapstoornissen
Zenuwstelselaandoeningen	Niet bekend	Verlies van eetlust, paresthesie, ijlhoofdigheid
Oogaandoeningen	Niet bekend	Xanthopsie, tijdelijk wazig zicht, choroïdale effusie, acute myopie, acuut geslotenhoekglaucoom
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Niet bekend	Vertigo
Hartaandoeningen	Niet bekend	Posturale hypotensie
Bloedvataandoeningen	Niet bekend	Necrotiserende angiitis (vasculitis, cutane vasculitis)
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Niet bekend	Respiratoire distress (met inbegrip van pneumonitis en longoedeem)
	Zeer zelden	'Acute respiratory distress-syndroom' (ARDS) (zie rubriek 4.4)
Maag-darmstelselaandoeningen	Niet bekend	Maagirritatie, diarree, constipatie, pancreatitis
Lever- en galaandoeningen	Niet bekend	Geelzucht (intrahepatische cholestatische icterus)
Huid- en onderhuidaandoeningen	Niet bekend	Fotosensitiviteitsreacties, uitslag, cutane lupus erythematodes, systemische lupus erythematodes, cutane lupus erythematosusachtige reacties, heractivering van een cutane lupus erythematosus, urticaria, anafylactische reacties, toxische epidermale necrolyse
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Niet bekend	Spierspasme, spierzwakte
Nier- en urinewegaandoeningen	Niet bekend	Nierdisfunctie, interstitiële nefritis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Niet bekend	Koorts, zwakte

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

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, B-1000 BRUSSEL Madou, Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg.be.

4.9 Overdosering

Er zijn beperkte gegevens over overdosering bij de mens. Mogelijke symptomen van overdosering van ACE-remmers zijn: hypotensie, circulatoire shock, elektrolytenstoornissen, nierfalen, hyperventilatie, tachycardie, hartkloppingen, bradycardie, duizeligheid, angst en hoest.

De aanbevolen behandeling van een overdosering is een intraveneuze infusie van een 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing. Als er hypotensie optreedt, moet de patiënt in liggende houding worden gelegd. Indien beschikbaar, kan ook een behandeling met een infuus van angiotensine II en/of intraveneuze catecholamines worden overwogen. In geval van een recente ingestie moeten maatregelen worden genomen om lisinopril te elimineren (bijv. braken, maagspoeling, toediening van absorbentia en natriumsulfaat). Lisinopril kan door hemodialyse uit de algemene bloedsomloop worden verwijderd (zie rubriek 4.4). Behandeling met een pacemaker is geïndiceerd in geval van therapieresistente bradycardie. De vitale tekenen, de serumelektrolyten en de creatinineconcentratie moeten vaak worden gecontroleerd.

Aanvullende symptomen van een overdosering van hydrochloorthiazide zijn verhoogde diurese, bewustzijnsdaling (inclusief coma), convulsies, parese, hartritme stoornissen en nierfalen. Bradycardie of uitgebreide vagale reacties moeten worden behandeld met toediening van atropine. Als ook digitalis werd toegediend, kan hypokaliëmie de hartritme stoornissen accentueren.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: middelen die inwerken op het renine-angiotensinesysteem, ACE-remmers, combinaties, ACE-remmers en diuretica, ATC-code: C09BA03.

Lisinopril/hydrochloorthiazide bestaat uit een combinatie van lisinopril, een remmer van het angiotensineconverterende enzym, en hydrochloorthiazide, een thiazidediureticum. Beide componenten hebben complementaire werkingsmechanismen en oefenen een additief bloeddrukverlagend effect uit.

Lisinopril

Werkingsmechanisme

Lisinopril is een peptidyl-dipeptidaseremmer. Het remt het angiotensineconverterende enzym (ACE), dat de omzetting van angiotensine I tot de vaatvernauwende peptide angiotensine II katalyseert. Angiotensine II stimuleert ook de aldosteronsecretie in de bijnierschors. Remming van ACE verlaagt de angiotensine II-concentraties in het plasma, waardoor de vasopressoractiviteit en de aldosteronsecretie verminderen. Dat laatste kan resulteren in een stijging van de serumkaliumconcentratie.

Farmacodynamische effecten

Lisinopril zou de bloeddruk vooral verlagen door onderdrukking van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, maar lisinopril heeft ook een bloeddrukverlagend effect bij patiënten met een

laagreninehypertensie. ACE is hetzelfde enzym als kininase II, een enzym dat bradykinine afbreekt. Bradykinine is een mogelijk vasodepressieve peptide. Het is nog niet duidelijk in welke mate een verhoogde bradykininespiegel een rol speelt bij de therapeutische effecten van lisinopril.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Het gebruik van de combinatie van een ACE-remmer met een angiotensine II-receptorblokker werd bestudeerd in twee grootschalige gerandomiseerde, gecontroleerde studies (ONTARGET (ONGOING Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) en VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

ONTARGET werd uitgevoerd bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculaire of cerebrovasculaire aandoening, of type 2 diabetes mellitus met daarmee gepaard gaande eindorgaanbeschadiging. VA NEPHRON-D werd uitgevoerd bij patiënten met type 2 diabetes mellitus en diabetische nefropathie.

Deze studies hebben geen significant gunstig effect aangetoond op de renale en/of cardiovasculaire uitkomsten en mortaliteit. Er werd daarentegen een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acute nierschade en/of hypotensie waargenomen in vergelijking met monotherapie. Gezien hun vergelijkbare farmacodynamische eigenschappen, zijn de resultaten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorblokkers.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorblokkers mogen derhalve niet gelijktijdig worden gebruikt bij patiënten met diabetische nefropathie.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was een studie die werd ontworpen om het nut te bestuderen van de toevoeging van aliskiren aan een standaardtherapie met een ACE-remmer of een angiotensine II-receptorblokker bij patiënten met type 2 diabetes mellitus en chronische nieraandoening en/of, cardiovasculaire aandoening. De studie werd voortijdig beëindigd als gevolg van een verhoogd risico op nadelige uitkomsten. Er was numeriek een grotere incidentie van cardiovasculair overlijden en beroerte in de groep met aliskiren dan in de groep met placebo, en bijwerkingen en ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en nierdisfunctie) werden vaker gemeld in de groep met aliskiren dan in de groep met placebo.

Hydrochloorthiazide

Werkingsmechanisme

Hydrochloorthiazide is een diureticum en een antihypertensivum. Het oefent zijn effect uit op de distale tubuli van de nieren, waar het de reabsorptie van elektrolyten vermindert en de excretie van natrium en chloor in ongeveer equivalente hoeveelheden verhoogt. Het verlies van natrium kan worden gevolgd door een verlies van kalium en natriumwaterstofbicarbonaat. Het mechanisme van de bloeddrukverlagende werking van thiaziden is niet bekend.

Farmacodynamische effecten

Thiaziden hebben gewoonlijk geen effect op een normale bloeddruk.

In combinatie met andere antihypertensiva kan een verdere daling van de bloeddruk optreden.

Lisinopril zwakt het kaliumverlies normaal af wanneer het gelijktijdig met hydrochlorothiazide wordt toegediend.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

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 combinatie van de twee geneesmiddelen is bio-equivalent met de afzonderlijke toediening van de actieve stoffen.

Absorptie

Lisinopril: Ongeveer 25% met een inter-individuele schommeling (6-60%) voor alle geteste doses (5-80 mg). De absorptie van lisinopril wordt niet beïnvloed door de inname van voedsel. De maximale plasmaconcentraties worden na 6-8 uur bereikt. Na 1-2 uur wordt een effect op de arteriële druk waargenomen. Het maximale effect treedt op na 6 uur en houdt minstens 24 uur aan.

Hydrochlorothiazide: Het diuretisch effect wordt binnen de 2 uur vastgesteld. Het maximale effect wordt na 4 uur bereikt. Het klinisch diuretisch effect houdt 6 tot 12 uur aan.

Distributie

Eiwitbinding: lisinopril heeft geen plasma-proteïnebinding, dit in tegenstelling met ACE. Het lage distributievolume bij bejaarde personen kan leiden tot een hogere plasmaconcentratie dan bij jongere patiënten.

Biotransformatie/eliminatie

Deze twee actieve stoffen worden ongewijzigd afgescheiden door de nieren. Ongeveer 60% oraal toegediend hydrochlorothiazide wordt binnen de 24 uur geëlimineerd.

Halfwaardetijd: lisinopril: bij verschillende doseringen: 12 uur. Hydrochlorothiazide 5,5 - 15 uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische 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 dieronderzoek veroorzaakten remmers van het angiotensineconverterende enzym bijwerkingen op de late foetale ontwikkeling, wat resulteerde in overlijden van de foetus en congenitale effecten, vooral bijwerkingen op de schedel. Foetotoxiciteit, intra-uteriene groeiachterstand en open ductus arteriosus zijn ook gerapporteerd. Die ontwikkelingsafwijkingen zouden ten dele te wijten zijn aan een directe werking van ACE-remmers op het foetale renine-angiotensinesysteem en ten dele aan de ischemie die het gevolg is van hypotensie bij de moeder en een verminderde foetoplacentaire doorbloeding en aflevering van zuurstof/voedingsstoffen aan de foetus.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Watervrij calciumwaterstoffosfaat
Natrium croscarmellose
Mannitol
Maïszetmeel
Magnesiumstearaat
IJzeroxide rood (E 172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten zijn verpakt in polyvinylchloride/aluminium blisterverpakkingen en worden verpakt in een kartonnen doos.

Verpakkingsgrootten: 14, 28, 30, 50, 56, 98, 100 of 400 tabletten.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Sandoz nv/sa
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde

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

Co-Lisinopril Sandoz 10 mg/12,5 mg tabletten: BE258465

Co-Lisinopril Sandoz 20 mg/12,5 mg tabletten: BE258474

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 december 2003

Datum van laatste verlenging: 05 augustus 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

02/2022