

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zestoretic 20 mg/12,5 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Zestoretic 20 mg/12,5 mg bevat 20 mg anhydrisch lisinopril (onder vorm van dihydraat) en 12,5 mg hydrochlorothiazide.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

Ronde, witte, niet omhulde tablet, aan een zijde gemarkeerd met "20 12.5", de andere zijde voorzien van een breukstreep.

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet voor de verdeling in gelijke helften.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Zestoretic is aangewezen in de behandeling van hypertensie bij patiënten bij wie een monotherapie onvoldoende bleek. Zestoretic is daarom niet geschikt als startbehandeling (zie rubriek "4.2 Dosering en wijze van toediening").

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Bij voorkeur dient de posologie van Zestoretic bepaald te worden na titratie van de individuele bestanddelen en hoofdzakelijk gebaseerd op de dosering van de lisinopril component.

Hypertensie

De gebruikelijke posologie bedraagt 1 tablet Zestoretic 20 mg/12,5 mg eenmaal daags. Uitzonderlijk kan de posologie van Zestoretic 20 mg/12,5 mg verhoogd worden tot 2 tabletten per dag, in één enkele inname.

Dosering bij nierinsufficiëntie

Thiazidediuretica kunnen niet de aangewezen diuretica bij patiënten met een verminderde nierfunctie zijn en zijn niet werkzaam bij een creatinineklaring van 30 ml/min of lager (i.e. matige of ernstige nierinsufficiëntie). Zestoretic mag niet gebruikt worden als initiële behandeling bij patiënten met nierinsufficiëntie. Bij patiënten met een creatinineklaring tussen 30 en 80 ml/min mag Zestoretic enkel toegediend worden na titratie van de afzonderlijke componenten. In geval van lichte nierinsufficiëntie bedraagt de aan te raden startdosis lisinopril in monotherapie, 5 tot 10 mg.

In geval van voorafgaande behandeling met diuretica

Na de initiële dosis van Zestoretic kan symptomatische hypotensie optreden en dit is waarschijnlijker bij patiënten met een volume- en/of zoutdepletie ten gevolge van een vroegere behandeling met diuretica. De toediening van diuretica dient 2 tot 3 dagen voor de instelling van de behandeling met Zestoretic te worden stopgezet.

Bij hypertensiepatiënten bij wie het diureticum niet kan worden gestaakt, dient een behandeling met lisinopril alleen aan een dosering van 5 mg te worden ingesteld.

Pediatische patiënten

Het staat niet vast of Zestoretic bij kinderen effectief en veilig kan worden toegediend. Bijgevolg is het gebruik van Zestoretic bij kinderen niet aangewezen.

Gebruik bij oudere personen

In klinische studies waren de werkzaamheid en de tolerantie van lisinopril en hydrochlorothiazide, gelijktijdig toegediend, vergelijkbaar bij oudere en jonge hypertensiepatiënten.

Lisinopril, in een dagelijkse dosis van 20 tot 80 mg, was even werkzaam bij oudere (65 jaar of ouder) als bij jongere hypertensiepatiënten. Bij oudere hypertensiepatiënten was monotherapie met lisinopril even werkzaam op het vlak van reductie van de diastolische bloeddruk als monotherapie met hydrochlorothiazide of atenolol. In klinische studies had de leeftijd geen invloed op de tolerantie van lisinopril.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Overgevoeligheid voor lisinopril of voor een andere angiotensin convertende enzyme (ACE)-remmer.
- Gelijktijdig gebruik van Zestoretic met sacubitril/valsartan. De behandeling met Zestoretic mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart. (zie ook rubrieken 4.4 en 4.5).
- Overgevoeligheid voor hydrochlorothiazide of voor andere sulfonamidederivaten.
- Voorgeschiedenis van anaphylactische of anaphylactoïde reacties of angio-oedeem bij eerdere behandeling met ACE-remmers.
- Erfelijk of idiopathisch angio-oedeem.
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).
- Ernstig gestoorde nierfunctie (creatinineklaring < 30 ml/min).
- Anurie.
- Ernstig gestoorde leverfunctie.
- Het gelijktijdig gebruik van Zestoretic 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).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Symptomatische hypotensie

Symptomatische hypotensie is in zeldzame gevallen waargenomen bij patiënten met ongecompliceerde hypertensie. De kans hierop is groter als de patiënt een volumedepletie heeft, bijv. door een diuretische behandeling, een zoutarm dieet, dialyse, diarree of braken of als er sprake is van ernstige renine-afhankelijke hypertensie (zie rubrieken 4.5 en 4.8). Bij deze patiënten dient de serum elektrolytenbalans regelmatig, met passende tussenpozen te worden gecontroleerd. Patiënten met een verhoogd risico op symptomatische hypotensie dienen bij de start van de behandeling en bij een dosisaanpassing onder nauwlettend medisch toezicht te staan. Bijzondere aandacht dient uit te gaan naar patiënten met een ischemische hartziekte of een cerebrovasculaire aandoening, aangezien een excessieve bloeddrukdaling kan leiden tot een myocardinfarct of cerebrovasculair accident.

Indien hypotensie optreedt, dient de patiënt op zijn rug te worden gelegd en dient, indien nodig, een intraveneus infuus met fysiologisch zout te worden gegeven. Een voorbijgaande bloeddrukdaling is geen contra-indicatie voor verdere behandeling. Wanneer het bloedvolume en de bloeddruk effectief

zijn hersteld, kan de behandeling met een lagere dosis worden hervat of kan een van beide componenten worden toegediend.

Bij bepaalde patiënten met hartfalen, die een normale of lage bloeddruk hebben, kan met lisinopril een bijkomende daling van de systemische bloeddruk optreden. Dit effect valt te verwachten en is doorgaans geen reden om de behandeling stop te zetten. Indien de hypotensie symptomatisch wordt, kan een vermindering van de dosis of de stopzetting van de combinatie lisinopril-hydrochlorothiazide noodzakelijk zijn.

Aorta- en mitralisklepstenose / hypertrofische cardiomyopathie

Evenals andere ACE-remmers dient lisinopril met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten met mitralisklepstenose en een obstructie van de uitvoerstroam van de linkerventrikel zoals aortastenose of hypertrofische cardiomyopathie.

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 nauwgezet en frequent worden gecontroleerd.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten mogen niet gelijktijdig worden ingenomen door patiënten met diabetische nefropathie.

Gestoorte nierfunctie

Thiaziden kunnen ongeschikt zijn als diureticum voor gebruik bij patiënten met een nierfunctiestoornis en ze zijn niet werkzaam bij creatinineklaringswaarden van 30 ml/min of lager (overeenkomend met matige of ernstige nierinsufficiëntie).

De combinatie lisinopril/hydrochlorothiazide mag niet worden toegediend aan patiënten met nierinsufficiëntie (creatinineklaring 80 ml/min of minder) voordat met titratie van de afzonderlijke componenten is aangetoond dat een dosis identiek aan deze aanwezig in de combinatietablet nodig is.

Bij patiënten met hartfalen kan een hypotensie bij het opstarten van de behandeling met ACE-remmers een verdere verslechtering van de nierfunctie teweegbrengen. In deze situatie werd acuut, doorgaans reversibel, nierfalen gerapporteerd.

Bij sommige patiënten met bilaterale nierarteriestenose of een stenose van de arterie naar een enkele nier die behandeld zijn met ACE-remmers, zijn toenames in bloedureum en serumcreatinine waargenomen, die over het algemeen reversibel waren na stopzetting van de behandeling. Dit is vooral mogelijk bij patiënten met nierinsufficiëntie. Indien ook renovasculaire hypertensie optreedt, is er een verhoogd risico op ernstige hypotensie en nierinsufficiëntie. Bij deze patiënten dient behandeling onder nauwlettende medische controle te worden gestart met de laagst mogelijke doseringen en voorzichtige dosistitratie. Aangezien behandeling met diuretica kan bijdragen aan het bovenvermelde, dient de nierfunctie te worden gevolgd gedurende de eerste weken van de behandeling met de combinatie lisinopril/hydrochlorothiazide.

Sommige hypertensiepatiënten zonder een duidelijk pre-existente nierziekte ontwikkelden toenames in bloedureum en serumcreatinine, meestal licht en van voorbijgaande aard, wanneer lisinopril gelijktijdig met een diureticum werd toegediend.

Het is waarschijnlijker dat dit optreedt bij patiënten met een pre-existente verminderde nierfunctie. Een vermindering van de dosis en/of een stopzetting van het diureticum en/of lisinopril kan noodzakelijk zijn.

Eerdere diureticumbehandeling

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

Niertransplantatie

Omdat er geen ervaring is bij patiënten die recentelijk een niertransplantatie hebben gehad, mag de combinatie lisinopril/hydrochlorothiazide niet worden gebruikt.

Anafylactoïde reacties bij hemodialysepatiënten

De combinatie lisinopril/hydrochlorothiazide is niet geïndiceerd bij patiënten die dialyse nodig hebben door nierfalen. Er zijn anafylactoïde reacties gemeld bij patiënten die bepaalde hemodialyseprocedures ondergingen (bijv. met de high flux-membranen AN 69 en gedurende low-densitylipoproteïne (LDL)-afereze met dextraansulfaat) en gelijktijdig met een ACE-remmer werden behandeld. Bij deze patiënten dient te worden overwogen om een ander type dialysemembraan of een andere klasse antihypertensiva te gebruiken.

Anafylactoïde reacties in verband met low-densitylipoproteïne (LDL)-afereze

In zeldzame gevallen hebben patiënten die ACE-remmers kregen gedurende low-densitylipoproteïne (LDL)-afereze met dextraansulfaat, levensbedreigende anafylactoïde reacties ervaren. Deze reacties kunnen vermeden worden door voor iedere afereze de behandeling met ACE-remmers tijdelijk te staken.

Leveraandoeningen

Thiaziden dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een leverfunctiestoornis of een progressieve leverziekte, aangezien kleine veranderingen in de vocht- en elektrolytenbalans een hepatisch coma kunnen induceren (zie rubriek 4.3). In zeldzame gevallen zijn ACE-remmers in verband gebracht met een syndroom dat begint met cholestatische geelzucht of hepatitis en zich ontwikkelt tot een snel uitbreidende necrose en (soms) overlijden. Het mechanisme van dit syndroom is niet bekend. Patiënten die met lisinopril/hydrochlorothiazide worden behandeld en die geelzucht of een duidelijke verhoging van de leverenzymen ontwikkelen, dienen de behandeling met lisinopril/hydrochlorothiazide te staken en passende medische nazorg te krijgen.

Chirurgie/anesthesie

Bij het ondergaan van een grote operatie of gedurende anesthesie met middelen die hypotensie veroorzaken, kan lisinopril de vorming van angiotensine II na een compensatoire reninesecretie blokkeren. Als hypotensie optreedt en deze aan dit mechanisme wordt toegeschreven, kan deze door volumevergroting worden gecorrigeerd.

Metabole en endocriene effecten

Bij patiënten met diabetes behandeld met orale antidiabetica of insuline, dienen de glycemiewaarden nauwgezet gecontroleerd te worden tijdens de eerste maand van de behandeling met een ACE-remmer. Een behandeling met thiaziden kan de glucosetolerantie verstoren. Dosisaanpassing van antidiabetica, waaronder insuline, kan nodig zijn.

Verhoogde cholesterol- en triglyceridespiegels kunnen in verband worden gebracht met thiazidediureticabehandeling.

Bij sommige patiënten die worden behandeld met thiaziden, kan hyperurikemie en/of jicht optreden. Lisinopril kan echter de uitscheiding van ureumzuur via de urine verhogen en daarmee het hyperurikemisch effect van hydrochlorothiazide verminderen.

Verstoorde elektrolytenbalans

Zoals geldt voor alle patiënten die diuretische therapie krijgen, dient met passende tussenpozen een periodieke controle van de serumelektrolytenpiegels te worden uitgevoerd.

Thiaziden, waaronder hydrochlorothiazide, kunnen een verstoorde vocht- of elektrolytenbalans veroorzaken (hypokaliëmie, hyponatriëmie en hypochloremische alkalose). Signalen die wijzen op een verstoring van de vocht- of elektrolytenbalans zijn een droge mond, dorst, zwakte, lusteloosheid, sufheid, spierpijn of -kramp, spiermoeheid, hypotensie, oligurie, tachycardie en gastro-intestinale stoornissen zoals misselijkheid of braken. Bij warm weer kan bij oedemateuze patiënten hyponatriëmie door dilutie optreden. In het algemeen is het chloridetekort mild en behoeft het geen behandeling. Het is aangetoond dat thiaziden de urinaire excretie van magnesium verhogen, wat kan resulteren in hypomagnesiëmie.

Thiaziden kunnen de calciumexcretie via de urine verminderen en een intermitterende en lichte verhoging van het serumcalcium veroorzaken. Duidelijke hypercalciëmie kan een aanwijzing zijn voor verborgen hyperparathyroïdie. Thiaziden dienen te worden gestaakt voordat testen van de parathyroïdfunctie worden uitgevoerd.

Hyperkaliëmie

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 (bijv. spironolacton, triamteren of amiloride), andere geneesmiddelen geassocieerd met een toename van het 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 behandeld met orale antidiabetica of insuline, dient de glykemie nauwgezet te worden gecontroleerd tijdens de eerste maand van de behandeling met een ACE-remmer (zie rubriek 4.5).

Overgevoeligheid/angio-oedeem

Bij patiënten die werden behandeld met ACE-remmers, waaronder lisinopril, is soms melding gemaakt van angio-oedeem van het gezicht, de extremiteiten, lippen, tong, glottis en/of larynx. Dit kan op elk moment gedurende de behandeling optreden. In dergelijke gevallen dient het gebruik van lisinopril direct te worden gestaakt en dient er een passende behandeling en controle te worden ingesteld om het volledig verdwijnen van de symptomen te verzekeren alvorens de patiënt wordt ontslagen. Zelfs in die gevallen waarin alleen een zwelling van de tong optreedt, zonder ademhalingsproblemen, kunnen patiënten langdurige observatie nodig hebben, aangezien behandeling met antihistaminica en corticosteroïden onvoldoende kan blijken.

In zeer zeldzame gevallen werd een fatale afloop gemeld als gevolg van angio-oedeem, dat in verband met oedeem van de larynx of tong werd gebracht. Wanneer de tong, glottis of larynx betrokken is, ervaart de patiënt waarschijnlijk een obstructie van de luchtwegen, met name personen die een luchtwegoperatie hebben ondergaan. In dergelijke gevallen dient direct een spoedtherapie te worden gestart. Dit kan toediening van adrenaline en/of handhaving van een vrije luchtweg betekenen. De patiënt dient onder strikt medisch toezicht te staan tot de symptomen volledig en blijvend zijn verdwenen.

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

Patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem die niet gerelateerd is aan een behandeling met een ACE-remmer, kunnen een verhoogd risico op episoden van angio-oedeem hebben wanneer zij een ACE-remmer krijgen (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd vanwege een verhoogd risico op angio-oedeem. Behandeling met sacubitril/valsartan mag niet eerder dan 36 uur na

de laatste dosis Zestoretic worden gestart. Behandeling met Zestoretic mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart. (zie rubrieken 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 overgevoelighedsreacties optreden, ongeacht een eventuele voorgeschiedenis van allergie of bronchiale astma. Exacerbatie of activering van systemische lupus erythematosus is gemeld bij thiazidegebruik.

Desensibilisatie

Patiënten die met ACE-remmers behandeld werden gedurende een desensibilisatiebehandeling (bijv. Hymenopteragif) hebben anafylactoïde reacties doorstaan. Bij dezelfde patiënten werden deze reacties vermeden wanneer ACE-remmers tijdelijk werden gestaakt, maar zij kwamen terug bij onopzettelijke, hernieuwde blootstelling.

Neutropenie/agranulocytose

Bij patiënten die met ACE-remmers behandeld werden, zijn neutropenie/agranulocytose, trombocytopenie en anemie gemeld. Bij patiënten met een normale nierfunctie en geen andere complicaties treedt zelden neutropenie op. Neutropenie en agranulocytose zijn reversibel na staken van de ACE-remmer. Lisinopril dient met uiterste voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een collageen-vasculaire ziekte, immunosuppressieve behandeling, behandeling met allopurinol of procaïnamide, of een combinatie van deze complicerende factoren, met name wanneer er sprake is van een bestaande verslechterde nierfunctie. Sommige van deze patiënten ontwikkelden ernstige infecties, die in een aantal gevallen niet op een intensieve antibioticabehandeling reageerden. Als lisinopril door deze patiënten wordt gebruikt, wordt geadviseerd periodiek het aantal witte bloedcellen te controleren en dient de patiënt te worden geïnstrueerd elk teken van een infectie te melden.

Ras

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

Evenals andere ACE-remmers kan lisinopril minder werkzaam zijn in het verlagen van de bloeddruk bij negroïde patiënten dan bij niet-negroïde patiënten, mogelijk door een hogere aanwezigheid van een lage reninestatus in de negroïde hypertensieve populatie.

Hoest

Tijdens het gebruik van ACE-remmers is hoest gemeld. Kenmerkend is de hoest niet-productief, aanhoudend en verdwijnt deze na staken van de behandeling. Door een ACE-remmer veroorzaakte hoest dient in overweging te worden genomen als onderdeel van de differentiaaldiagnose van hoest.

Lithium

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

Dopingtest

De hydrochlorothiazide in dit geneesmiddel kan een positief analytisch resultaat geven bij een dopingtest.

Zwangerschap

Therapie met ACE-remmers mag niet gestart worden tijdens zwangerschap. 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 essentieel 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 (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

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 hydrochlorothiazide (HCTZ) waargenomen bij twee epidemiologische onderzoeken op basis van het Deense Nationaal Kankerregister. De fotosensibiliserende werking van HCTZ zou kunnen werken als een mogelijk mechanisme voor NMSC.

Patiënten die HCTZ innemen moeten worden geïnformeerd over het risico op NMSC en moet worden geadviseerd hun huid regelmatig te controleren op nieuwe laesies en verdachte huidlaesies onmiddellijk te melden. Er dienen mogelijke preventieve maatregelen zoals beperkte blootstelling aan zonlicht en uv-stralen en, in het geval van blootstelling, afdoende bescherming aan de patiënten te worden aanbevolen om het risico op huidkanker tot een minimum te beperken. Verdachte huidlaesies moeten onmiddellijk worden onderzocht, mogelijk met inbegrip van histologisch onderzoek van biopsieën. Het gebruik van HCTZ bij patiënten die eerder NMSC hebben gehad moet mogelijk ook worden heroverwogen (zie ook rubriek 4.8).

Choroïdale effusie, acute myopie en secundair nauwe-kamerhoekglaucoom

Sulfonamide- of sulfonamidederivaten kunnen een idiosyncratische reactie veroorzaken die leidt tot choroïdale effusie met gezichtsvelddefect, voorbijgaande myopie en acuut nauwe-kamerhoekglaucoom. Symptomen zijn onder meer een acuut begin van verminderde gezichtsscherpte of oogpijn en treden meestal op binnen enkele uren tot weken na initiatie van het geneesmiddel. Onbehandeld acuut nauwe-kamerhoekglaucoom kan leiden tot permanent gezichtsverlies. De primaire behandeling is het zo snel mogelijk stopzetten van de inname van het geneesmiddel. Mogelijk moeten snelle medische of chirurgische behandelingen worden overwogen als de intraoculaire druk ongecontroleerd blijft. Risicofactoren voor het ontwikkelen van acuut nauwe-kamerhoekglaucoom kunnen een voorgeschiedenis van sulfonamide- of penicilline-allergie zijn.

Acute respiratoire toxiciteit

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Bij combinatie met andere geneesmiddelen die de bloeddruk verlagen kan een bijkomende bloeddrukval optreden. 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 of aliskiren, in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel geneesmiddel dat op het RAAS werkt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

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).

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

Lithium

Gedurende gelijktijdige toediening van lithium en ACE-remmers zijn reversibele verhogingen van de serumlithiumconcentraties en -toxiciteit gemeld. Diuretica en ACE-remmers verminderen de renale klaring van lithium en betekenen een groot risico op lithiumtoxiciteit. Gebruik van lisinopril en hydrochlorothiazide met lithium wordt daarom niet aanbevolen. Indien het gecombineerd gebruik noodzakelijk blijkt, dienen de serumlithiumwaarden zorgvuldig te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica of kaliumbevattende zoutvervangers en andere geneesmiddelen die serum kaliumspiegels kunnen verhogen

Hoewel het serumkalium gewoonlijk binnen de normaalwaarden blijft, kan hyperkaliëmie optreden bij sommige patiënten die met Zestoretic worden behandeld. Kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, triamteren of amiloride), kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers kunnen een significante verhoging van het serumkalium veroorzaken, met name bij patiënten met een verslechterde nierfunctie of diabetes mellitus. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van Zestoretic 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 Zestoretic en bovengenoemde geneesmiddelen niet aanbevolen. Als gelijktijdig gebruik geïndiceerd is, moeten deze middelen met voorzichtigheid gebruikt worden, met regelmatige controle van de serumkaliumspiegels.

Geneesmiddelen die torsades de pointes induceren

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

Tricyclische antidepressiva/antipsychotica/anesthetica

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

Niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), met inbegrip van acetylsalicylzuur

Chronische toediening van NSAID's (met inbegrip van selectieve cyclooxygenase -2-remmers) kan leiden tot een verlaging van het antihypertensieve effect van een ACE-remmer. NSAID's en ACE-remmers kunnen een additioneel effect uitoefenen op de verslechtering van de nierfunctie. Deze effecten zijn gewoonlijk reversibel. In zeldzame gevallen kan acute nierinsufficiëntie optreden, vooral bij patiënten met een gecompromitteerde nierfunctie, zoals ouderen en gedehydrateerde patiënten.

Goud

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

Sympathomimetica

Sympathomimetica kunnen het antihypertensieve effect van ACE-remmers verlagen.

Andere antihypertensiva

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

Antidiabetica

Epidemiologische studies tonen aan dat gelijktijdige toediening van ACE-remmers en antidiabetische geneesmiddelen (insulines, orale hypoglycemische middelen) een versterkt bloedsuikerverlagend

effect kan veroorzaken met risico op hypoglykemie. Dit verschijnsel leek waarschijnlijker in de eerste weken van gecombineerde behandeling en bij patiënten met een verslechterde nierfunctie. Behandeling met een thiazidediureticum kan de glucosetolerantie verminderen. Andere antidiabetische geneesmiddelen, waaronder het insulinegebruik bij diabetische patiënten, kunnen verhoogd, verlaagd of onveranderd zijn.

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

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

Calciumzouten

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

Hartglycosiden

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

Colestyramine en colestipol

Deze kunnen de absorptie van hydrochlorothiazide doen afnemen of vertragen. Daarom dienen sulfonamidediuretica minimaal 1 uur voor of 4 tot 6 uur na deze geneesmiddelen te worden ingenomen.

Niet-depolariserende spierrelaxantia (bijv. tubocurarinechloride)

De werking van deze geneesmiddelen kan door hydrochlorothiazide worden versterkt.

Trimethoprim

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en thiaziden met trimethoprim verhoogt het risico op hyperkaliëmie.

Sotalol

Thiazidegeïnduceerde hypokaliëmie kan het risico op sotalolgeïnduceerde aritmieën vergroten.

Allopurinol

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en allopurinol verhoogt het risico op nierschade en kan leiden tot een verhoogd risico op leukopenie.

Ciclosporine

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

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en ciclosporine verhoogt het risico op nierschade. Gelijktijdig gebruik met ciclosporine kan het risico verhogen op hyperurikemie en op complicaties zoals symptomen van jicht.

Heparine

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

Cytostatica, immunosuppressiva, procaïnamide

Gelijktijdig gebruik met ACE-remmers kan leiden tot een verhoogd risico op leukopenie (zie rubriek 4.4). Thiaziden kunnen de renale excretie van cytotoxische geneesmiddelen (zoals cyclofosfamide en methotrexaat) verminderen en de myelosuppressieve effecten van deze geneesmiddelen versterken.

Overige interacties

SKP Zestoretic

Men kan verwachten dat het kalium-verlagende effect van hydrochlorothiazide wordt versterkt door geneesmiddelen geassocieerd met kaliumverlies en hypokaliëmie (bv. andere kaliuretische diuretica, laxantia, amfotericine, carbenoxolon, salicylzuur derivaten).

Thiaziden kunnen de arteriële respons op noradrenaline verminderen, maar niet genoeg om de werkzaamheid van het pressormiddel voor therapeutisch gebruik te verhinderen.

Tijdens gelijktijdig gebruik met steroïden of adrenocorticotroop hormoon (ACTH) kan er hypokaliëmie ontstaan.

Het hyperglykemische effect van diazoxide kan worden versterkt door thiaziden.

Thiaziden kunnen het risico verhogen op bijwerkingen veroorzaakt door amantadine.

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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 het risico 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 essentieel 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, oligohydrannie, achterstand in schedelverharding) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) kan induceren (zie rubriek 5.3). Als blootstelling aan ACE-remmers 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 ook rubrieken 4.3 en 4.4).

Hydrochlorothiazide:

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

Hydrochlorothiazide passeert de placenta. Op basis van het farmacologische werkingsmechanisme van hydrochlorothiazide 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.

Hydrochlorothiazide 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.

Hydrochlorothiazide 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:

Omdat er geen informatie beschikbaar is over het gebruik van lisinopril tijdens het geven van borstvoeding, wordt de combinatie lisinopril-hydrochlorothiazide niet aanbevolen en genieten alternatieve behandelingen met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens borstvoeding de voorkeur, met name wanneer het gaat om het voeden van pasgeborenen of vroeggeborenen.

Hydrochlorothiazide:

Hydrochlorothiazide wordt bij mensen in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. Thiaziden in hoge doses kunnen de melkproductie remmen door het veroorzaken van sterke diurese. Het gebruik van de combinatie lisinopril-hydrochlorothiazide wordt gedurende de periode van borstvoeding niet aanbevolen. Indien de combinatie lisinopril-hydrochlorothiazide gebruikt wordt tijdens de borstvoeding, moeten de dosissen zo laag mogelijk gehouden worden.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de mogelijke effecten op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid.

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

Evenals andere antihypertensiva, kan Zestoretic een kleine tot matige invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Deze effecten kunnen met name optreden aan het begin van de behandeling en bij aanpassing van de dosering, evenals bij gebruik in combinatie met alcohol, maar zijn afhankelijk van individuele gevoeligheid.

Wanneer men voertuigen bestuurt of machines bedient, dient men er rekening mee te houden dat duizeligheid of vermoeidheid occasioneel kunnen optreden.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen en gemeld gedurende behandeling met lisinopril en/of hydrochlorothiazide, met de volgende frequentie: zeer vaak ($\geq 10\%$), vaak ($\geq 1\% - <10\%$), soms ($\geq 0,1\% - <1\%$), zelden ($\geq 0,01\% - <0,1\%$), zeer zelden ($<0,01\%$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

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

Lisinopril

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zelden	Hemoglobineverlagingen, hematocrietverlagingen
Zeer zelden	Beenmergdepressie, anemie, trombocytopenie, leukopenie, neutropenie, agranulocytose (zie rubriek 4.4), hemolytische anemie, lymfadenopathie, auto-immunziekten
Immuunsysteemaandoeningen	
Niet bekend	Anafylactische/anaphylactoïde reactie***
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer zelden	Hypoglykemie
Psychische stoornissen en zenuwstelselaandoeningen	
Vaak	Duizeligheid, hoofdpijn, syncope
Soms	Paresthesie, vertigo, smaakstoornis, slaapverstoringen, stemmingsveranderingen

Zelden	Reukstoornis, mentale verwardheid
Niet bekend	Depressieve symptomen, hallucinaties
Hart- en bloedvataandoeningen	
Vaak	Orthostatische effecten (waaronder orthostatische hypotensie)
Soms	Myocardinfarct of cerebrovasculair accident, mogelijk als gevolg van excessieve hypotensie bij hoog-risicopatiënten (zie rubriek 4.4), hartkloppingen, tachycardie, syndroom van Raynaud
Niet bekend	Overmatig blozen
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Vaak	Hoesten (zie rubriek 4.4)
Soms	Rhinitis
Zeer zelden	Bronchospasme, sinusitis, allergische alveolitis/eosinofiele pneumonie
Maagdarmstelselaandoeningen	
Vaak	Diarree, braken
Soms	Nausea, abdominale pijn en indigestie
Zelden	Droge mond
Zeer zelden	Pancreatitis, intestinaal angio-oedeem
Lever- en galaandoeningen	
Soms	Gestegen leverenzymspiegel en bilirubine
Zeer zelden	Hepatitis – hepatocellulair of cholestatic, geelzucht en leverfalen (zie rubriek 4.4)*
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Soms	Rash, pruritus, overgevoeligheid/angioneurotisch oedeem: angioneurotisch oedeem van het gezicht, de extremiteiten, lippen, tong, glottis en/of larynx (zie rubriek 4.4)
Zelden	Urticaria, alopecia, psoriasis
Zeer zelden	Diaforese, pemphigus, toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnson-syndroom, erythema multiforme, cutaan pseudolymfoom**
Nier- en urinewegaandoeningen	
Vaak	Nierdisfunctie
Zelden	Uremie, acuut nierfalen
Zeer zelden	Oligurie/anurie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Soms	Impotentie
Zelden	Gynaecomastie

Endocriene aandoeningen	
Zelden	Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Soms	Asthenie, vermoeidheid
Onderzoeken	
Soms	Verhoging van bloedureum, verhoging van serumcreatinine, hyperkaliëmie
Zelden	Hyponatriëmie

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

** Een symptoomcomplex is gemeld, dat uit een of meer van de volgende bijwerkingen kan bestaan: koorts, vasculitis, myalgie, artralgie/artritis, een positieve antinucleaire antilichamen (ANA)-test, verhoogde sedimentatiesnelheid van rode bloedcellen (ESR), eosinofilie en leukocytose, rash, fotosensitiviteit of andere dermatologische reacties kunnen voorkomen.

***Sommige bijwerkingen werden geïdentificeerd tijdens klinische en epidemiologische studies met de hierboven aangegeven frequenties. Sommige bijwerkingen evenwel werden spontaan gerapporteerd tijdens post-marketing gebruik. Er kan geen frequentie worden bepaald op basis van de beschikbare gegevens en deze wordt bijgevolg geclassificeerd als 'Niet bekend'.

Hydrochlorothiazide (frequenties niet bekend)

Infecties en parasitaire aandoeningen	Sialadenitis
Neoplasmata, 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	Anorexie, hyperglykemie, glucosurie, hyperurikemie, elektrolytevenwichtstoornis (waaronder hyponatriëmie en hypokaliëmie, hypochloremische alkalose en hypomagnesiëmie), verhogingen van cholesterol en triglyceriden, jicht
Psychische stoornissen	Rusteloosheid, depressie, slaapstoornis
Zenuwstelselaandoeningen	Verlies van eetlust, paresthesie, licht gevoel in hoofd
Oogaandoeningen	Xanthopsie, voorbijgaand wazig zien, acute myopie, en acuut nauwe-kamerhoekglaucoom, choroïdale effusie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vertigo
Hartaandoeningen	Posturale hypotensie
Bloedvataandoeningen	Necrotiserende angiïtis (vasculitis, cutane vasculitis)
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Ademnood (waaronder pneumonitis en pulmonaal oedeem)
Maagdarmsstelselaandoeningen	Maagirritatie, diarree, constipatie, pancreatitis
Lever- en galaandoeningen	Geelzucht (intrahepatische cholestatische geelzucht)

Huid- en onderhuidaandoeningen	Fotosensitiviteitsreacties, rash, cutaneuze lupus erythematosusachtige reacties, reactivatie van cutaneuze lupus erythematosus, systemische lupus erythematosus, cutaneuze lupus erythematosus, urticaria, anafylactische reacties, toxische epidermale necrolyse, purpura
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Spierspasmen, spierzwakte
Nier- en urinewegaandoeningen	Nierdisfunctie, interstitiële nefritis, nierfalen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Koorts, zwakheid

Borstongemak werd soms gerapporteerd met Zestoretic.
 ‘Acute respiratory distress’-syndroom (ARDS) werd zeer zelden gerapporteerd met hydrochlorothiazide (zie rubriek 4.4).

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 rubrieken 4.4 en 5.1).

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

België

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
 Afdeling Vigilantie

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

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Symptomen

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over een overdosering bij mensen. De verschijnselen die in verband worden gebracht met een overdosering aan ACE-remmers kunnen bestaan uit hypotensie, circulatoire shock, verstoring van de elektrolyten, nierfalen, hyperventilatie, tachycardie, hartkloppingen, bradycardie, duizeligheid, angst en hoesten.

Verdere symptomen van overdosering met hydrochlorothiazide zijn toegenomen diurese, vermindering van het bewustzijnsniveau (waaronder coma), convulsies, parese, hartritmestoornissen en nierfalen.

Behandeling

De aanbevolen behandeling van overdosering is intraveneuze infusie van een fysiologische zoutoplossing. Wanneer hypotensie optreedt, dient de patiënt op zijn rug te worden geplaatst. Indien beschikbaar, kan een behandeling met angiotensine II-infusie en/of intraveneuze catecholamines worden overwogen. Indien de inname recent is, neem dan maatregelen die zijn gericht op het elimineren van lisinopril (bijv. braken, maagspoeling, het toedienen van absorberende stoffen en

natriumsulfaat). Lisinopril kan door hemodialyse uit de bloedsomloop worden verwijderd (zie rubriek 4.4). Een behandeling met een pacemaker is geïndiceerd bij therapieresistente bradycardie. De vitale functies, serumelektrolyten en creatinineconcentraties dienen regelmatig te worden gecontroleerd.

Bradycardie of extensieve vagale reacties dienen te worden behandeld door toediening van atropine. Indien ook digitalis is toegediend, kan hypokaliëmie hartritme stoornissen versterken.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: ACE-inhibitoren geassocieerd met diuretica; ATC-code: C09B A03

Zestoretic (lisinopril / hydrochlorothiazide) is een combinatie van een ACE-remmer (lisinopril) en een diureticum (hydrochlorothiazide).

Het antihypertensief effect van beide bestanddelen is additief.

Lisinopril

Werkingsmechanisme

Lisinopril is een remmer van het ACE dat de omzetting van angiotensine I in de vasoconstrictor angiotensine II, katalyseert.

Inhibitie van ACE resulteert in een verlaagde plasma-angiotensine II concentratie, wat leidt tot een verhoogde plasmarenine activiteit (ten gevolge van het opheffen van de negatieve feedback van de renine-vrijstelling) en een verminderde aldosteron uitscheiding.

Het ACE is identiek aan kininase II. Lisinopril kan dus eveneens de afbraak van bradykinine, een krachtig vasodilatator-peptide, degraderen.

Farmacodynamische effecten

De vraag of dit een rol speelt in het therapeutisch effect van lisinopril blijft nog op te helderen.

Men denkt dat het mechanisme waardoor lisinopril de bloeddruk verlaagt voornamelijk berust op een onderdrukking van het renine-angiotensine-aldosteron systeem dat een belangrijke rol speelt bij de regeling van de bloeddruk. Niettemin werkt lisinopril antihypertensief zelfs bij patiënten met een lage renine hypertensie. Dit stemt overeen met de over het algemeen waargenomen lage correlatie tussen plasma-renine activiteit en antihypertensieve respons.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Bij toediening van lisinopril aan hypertensiepatiënten daalde de bloeddruk zowel in liggende als in staande houding zonder dat er compenserende tachycardie optrad. Symptomatische orthostatische hypotensie werd doorgaans niet waargenomen hoewel men er rekening mee moet houden bij patiënten met een volume- en/of zoutdepletie (zie rubriek 4.4).

Bij de meeste patiënten begon de bloeddrukdalende werking 1 - 2 uur na orale toediening van een enkele dosis lisinopril en werd het maximaal effect bereikt na 6 uur.

Bij toediening in één enkele inname van de aanbevolen dagdosis bleef de antihypertensieve werking behouden gedurende minstens 24 uur. Bij sommige patiënten kan het bereiken van een optimale bloeddrukdaling 2 tot 4 weken behandeling vereisen.

De bloeddrukverlagende werking van lisinopril bleef gehandhaafd bij een behandeling op lange termijn. Het plotseling stopzetten van een behandeling met lisinopril veroorzaakte geen snelle bloeddrukverhoging noch een significante overschrijding van de bloeddrukwaarden gemeten voor de behandeling.

Uit hemodynamische studies bij patiënten met essentiële hypertensie bleek dat een bloeddrukdaling vergezeld ging van een daling in perifere arteriële weerstand met weinig of geen verandering in hartdebiet en hartritme. In een studie bij hypertensiepatiënten heeft men na toediening van lisinopril

een verhoging van de nierdoorbloeding vastgesteld zonder verandering in glomerulaire filtratiesnelheid.

Binnen de grenzen van de gebruikelijke doseringen (20 - 80 mg) was lisinopril even doeltreffend bij bejaarden (65 jaar of ouder) als bij jongere hypertensiepatiënten.

In de klinische studies had ouderdom geen invloed op het tolerantieprofiel van lisinopril.

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 door 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.

Hydrochlorothiazide

Werkingsmechanisme

Het mechanisme van de antihypertensieve werking van thiazidediuretica is niet gekend. Thiazidediuretica hebben gewoonlijk geen invloed op de normale bloeddruk. Hydrochlorothiazide is een diureticum en bezit antihypertensieve eigenschappen. Het werkt in op de reabsorptie van elektrolyten ter hoogte van de distale tubulus.

Farmacodynamische effecten

Hydrochlorothiazide verhoogt de excretie van natrium en chloride met nagenoeg gelijke hoeveelheden. De natriurese kan gepaard gaan met een verlies van kalium, magnesium en bicarbonaat. Na orale toediening treedt diurese op binnen 2 uur met maximaal effect na ongeveer 4 uur. De werking houdt ongeveer 6 tot 12 uur aan.

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 (odds ratio) 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).

Lisinopril – Hydrochlorothiazide

Farmacodynamische effecten

Bij gelijktijdige toediening met thiazidediuretica is het bloeddrukverlagend effect van lisinopril additief. Hydrochlorothiazide is een diureticum met antihypertensieve eigenschappen dat de plasmaprenine activiteit verhoogt. Hoewel lisinopril alleen antihypertensief werkt zelfs bij patiënten met een lage renine hypertensie, leidt gelijktijdige toediening van hydrochlorothiazide bij deze patiënten tot een grotere bloeddrukdaling. Men heeft aangetoond dat de lisinopril component van Zestoretic het kaliumverlies dat gepaard gaat met de toediening van hydrochlorothiazide, beperkt.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Lisinopril

Absorptie

In klinische studies traden de maximale serumconcentraties op binnen 6 tot 8 uur na orale toediening. De dalende serumconcentraties vertoonden een verlengde eindfase die niet bijdroeg tot accumulatie van het geneesmiddel. Deze eindfase duidt waarschijnlijk op een verzadigde binding met het ACE en was niet evenredig met de dosis.

Uitgaande van de in de urine teruggevonden hoeveelheden bedroeg de resorptie van lisinopril ongeveer 25 %. De resorptie van lisinopril werd niet beïnvloed door de aanwezigheid van voedsel in het maag-darmkanaal.

De biodisponibiliteit van lisinopril bij patiënten met nierinsufficiëntie was vergelijkbaar met die bij patiënten met een normale nierfunctie tot een glomerulaire filtratiesnelheid van 30 ml/min. Beneden deze waarde stegen de piek- en dalconcentraties van lisinopril en duurde het soms langer voordat de maximale concentratie en de 'steady state' werden bereikt.

Distributie

Lisinopril bleek niet aan serumeiwitten te worden gebonden.

Studies met ratten toonden aan dat lisinopril de bloed/hersenbarrière slechts in geringe mate passeert. Meerdere doses van lisinopril bij ratten veroorzaakten geen opstapeling in de weefsels.

Bij zogende ratten die radioactief gemerkt lisinopril toegediend kregen, werd de radioactiviteit teruggevonden in de melk. Bij toediening van radioactief gemerkt lisinopril aan drachtige ratten werd vastgesteld dat de radioactiviteit de placentabarrière passeerde maar er werd geen radioactiviteit gevonden in de foetus.

Eliminatie

Lisinopril wordt niet gemetaboliseerd en wordt onveranderd en volledig in de urine geëlimineerd. Na multiële doses bedroeg de effectieve halfwaardetijd van lisinopril 12 uur.

Hydrochlorothiazide

Distributie

Ongeveer 64 % wordt gebonden aan plasma-eiwitten.

Hydrochlorothiazide passeert de placentabarrière maar gaat niet door de bloedsheerbarrière.

Eliminatie

Hydrochlorothiazide wordt niet gemetaboliseerd maar wordt snel uitgescheiden via de nieren. Bij het volgen van de plasmaspiegels gedurende ten minste 24 uur werd een halfwaardetijd van 5,6 tot 14,8 uur waargenomen.

Ten minste 61 % van de orale dosis wordt onveranderd uitgescheiden binnen de 24 uur.

Lisinopril – Hydrochlorothiazide

Absorptie

Gelijktijdige en herhaalde toediening van lisinopril en hydrochlorothiazide heeft weinig of geen invloed op de biologische beschikbaarheid van beide geneesmiddelen. De vaste combinatie is bio-equivalent met de gelijktijdige toediening van de afzonderlijke componenten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Op basis van conventionele studies op het vlak van algemene farmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeniteit, tonen preklinische gegevens geen bijzonder risico voor de mens aan. Er is aangetoond dat ACE-inhibitoren als klasse bijwerkingen induceren op de late ontwikkeling van de foetus, leidend tot afsterven van de foetus en congenitale effecten, voornamelijk met invloed op de schedel. Foetotoxiciteit, intra-uteriene groeivertraging en open ductus arteriosus werden eveneens gemeld. Men denkt dat deze ontwikkelingsanomalieën deels toe te schrijven zijn aan een directe werking van ACE-inhibitoren op het foetale renine-angiotensine systeem en deels een gevolg zijn van ischemie omwille van hypotensie bij de moeder en afname van de foetale-placentale doorbloeding en zuurstof/nutriënten voorziening aan de foetus.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol, calciumwaterstoffosfaat, maïszetmeel, gepregelatiniseerd zetmeel, magnesiumstearaat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren bij kamertemperatuur (15-25°C), ter bescherming tegen licht en vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kalenderverpakking met 28 en 56 tabletten, UD verpakkingen, blisterverpakkingen.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Atnahs Pharma Netherlands B.V.
Copenhagen Towers
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S

SKP Zestoretic

Denemarken

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

BE152591

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21/09/1990

Datum van laatste verlenging: 14/09/2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

03/2022

Goedkeuringsdatum: 05/2022