


<b>Lisinopril/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg, tabletten</b>	<b>RVG 27891</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>		Rev.nr. 2301      Pag. 1 van 22

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lisinopril/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg, tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk tablet bevat: lisinoprildihydraat 21,8 mg overeenkomend met 20 mg lisinopril en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

20 mg/12,5 mg: ronde, biconvexe, witte tablet met deelstreep met de inscriptie LH aan één zijde.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie. Lisinopril/Hydrochloorthiazide Aurobindo (20 mg lisinopril en 12,5 mg hydrochloorthiazide) wordt gebruikt bij patiënten van wie de bloeddruk met alléén lisinopril (of hydrochloorthiazide) niet adequaat onder controle kan worden gebracht.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening


##### Dosering

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

Lisinopril/Hydrochloorthiazide Aurobindo dient éénmaal daags te worden ingenomen. Zoals bij alle geneesmiddelen die éénmaal daags worden ingenomen, dient Lisinopril/ Hydrochloorthiazide Aurobindo elke dag rond dezelfde tijd te worden ingenomen.

De vaste combinatie lisinopril en hydrochloorthiazide wordt gebruikt nadat eerst de dosering van de afzonderlijke componenten is getitreerd.

Een directe overstap van monotherapie naar de vaste combinatie kan worden overwogen, wanneer dit klinisch wenselijk is. De 20/12,5 mg tabletten kunnen worden toegediend aan patiënten wiens bloeddruk door 20 mg lisinopril alleen niet nauwkeurig is te reguleren.

<b>Lisinopril/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg, tabletten</b>	<b>RVG 27891</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>		Rev.nr. 2301      Pag. 2 van 22

De maximale dagelijkse dosering van 40 mg lisinopril/25 mg hydrochloorthiazide dient niet te worden overschreden.

#### *Verminderde nierfunctie*

De combinatie lisinopril/hydrochloorthiazide is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 30 ml/min). Bij patiënten met een creatinineklaring tussen de 30 en 80 ml/min mag dit preparaat alleen worden gebruikt na titratie van de afzonderlijke componenten. Voor deze patiënten bedraagt de aanbevolen aanvangsdosering van lisinopril als monotherapie 5-10 mg (zie rubriek 4.4).

#### *Ouderen*

Uit klinische studies is niet gebleken dat leeftijd gerelateerd is aan veranderingen in werkzaamheid of verdraagbaarheid van lisinopril/hydrochloorthiazide tabletten. Zie hierboven de rubriek “Verminderde nierfunctie”.

#### *Symptomatische hypotensie*

Voor aanvang van de therapie dienen natrium- en/of volumedepletie te worden gecorrigeerd. Symptomatische hypotensie kan optreden na de eerste dosis van lisinopril/hydrochloorthiazide of wanneer de dosis wordt verhoogd, met name in patiënten met natrium- en/of volumedepletie (bijvoorbeeld ten gevolge van braken of diarree of vroegere behandeling met diuretica) en met ernstige hoge bloeddruk. Deze patiënten dienen ten minste 8 uur te worden gemonitord. Het diureticumgebruik moet 2 tot 3 dagen gestaakt zijn alvorens begonnen mag worden met lisinopril/hydrochloorthiazide. Wanneer dit niet mogelijk is, dient de behandeling begonnen te worden met een afzonderlijke dosis van 5 mg lisinopril.

#### *Pediatrische patiënten*


De veiligheid en werkzaamheid van Lisinopril/Hydrochloorthiazide Aurobindo bij kinderen zijn nog niet vastgesteld.

#### *Niertransplantatiepatiënten*

Er is geen ervaring met de toediening van lisinopril bij patiënten die recentelijk een niertransplantatie hebben ondergaan. Behandeling met Lisinopril/Hydrochloorthiazide Aurobindo wordt daarom afgeraden.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen, voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, voor een andere angiotensin convertend enzyme (ACE)-remmer of voor andere sulfonamidederivaten.
- Voorgeschiedenis van 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 Lisinopril/Hydrochloorthiazide Aurobindo met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Lisinopril/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg, tabletten	RVG 27891	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2301      Pag. 3 van 22

- Gelijktijdig gebruik met sacubitril/valsartan. De behandeling met lisinopril/hydrochloorthiazide 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

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

Er is bewijs dat bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) toeneemt. Dubbele blokkade van RAAS door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren wordt daarom niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.1). Als behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen onder supervisie van een specialist plaatsvinden en moeten de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd. ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen niet gelijktijdig te worden ingenomen door patiënten met diabetische nefropathie.

##### *Symptomatische hypotensie*

Symptomatische hypotensie is in zeldzame gevallen waargenomen bij patiënten met ongecompliceerde hypertensie. De kans hierop is waarschijnlijk 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 rubriek 4.5 en 4.8). Bij deze patiënten dient de 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 doses. Wanneer het bloedvolume en de bloeddruk effectief zijn hersteld, kan de behandeling met een lagere dosis worden voortgezet of kan met één van beide componenten worden behandeld.


Bij sommige patiënten met hartfalen die een normale of een lage bloeddruk hebben, kan extra verlaging van de systemische bloeddruk optreden met lisinopril. Dit effect is te verwachten en is doorgaans geen reden om met de behandeling te stoppen. Als hypotensie symptomatisch wordt kan een verlaging van de dosis of stoppen met lisinopril/hydrochloorthiazide noodzakelijk zijn.

##### *Aorta en mitralisklepstenose/hypertrofische cardiomyopathie.*

Evenals andere ACE-remmers dient lisinopril met voorzichtigheid te worden gegeven aan patiënten met mitralisklepstenose en obstructie van de uitstroom van de linker hartkamer zoals aortastenose of hypertrofische cardiomyopathie.

##### *Gestoorde nierfunctie*

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

<b>Lisinopril/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg, tabletten</b>	<b>RVG 27891</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>		Rev.nr. 2301      Pag. 4 van 22

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

Bij patiënten met hartfalen, kan hypotensie na de start van de behandeling met ACE-remmers leiden tot een verdere verslechtering van de nierfunctie. Acuut nierfalen, gewoonlijk reversibel, is in deze situatie gemeld. 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 lage doseringen en nauwgezette dosistitratie. Aangezien behandeling met diuretica kan bijdragen aan het bovenvermelde, dient de nierfunctie te worden gevolgd gedurende de eerste weken van de behandeling met lisinopril/hydrochloorthiazide.

Sommige hypertensieve patiënten zonder een duidelijk preëxistente nierziekte ontwikkelden toenames in bloedureum en serumcreatinine, meestal licht en van voorbijgaande aard, wanneer lisinopril gelijktijdig met een diureticum werd gegeven. Het is waarschijnlijker dat dit gebeurt bij patiënten met een vooraf bestaande nierinsufficiëntie. Dosisverlaging en/of stopzetting van het diureticum en/of lisinopril kan nodig zijn.

#### *Eerdere diureticabehandeling*

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

#### *Niertransplantatie*

Omdat er geen ervaring is met lisinopril/hydrochloorthiazide bij patiënten die recentelijk een niertransplantatie hebben gehad, dient lisinopril/hydrochloorthiazide niet te worden gebruikt.

#### *Anafylactische reacties bij hemodialysepatiënten*


Het gebruik van lisinopril/hydrochloorthiazide is niet geïndiceerd bij patiënten die dialyse nodig hebben door nierfalen. Er zijn anafylactische 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.

#### *Anafylactische 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 anafylactische reacties ervaren. Deze reacties werden vermeden 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 cholesteriële geelzucht of hepatitis en zich ontwikkelt tot een

<b>Lisinopril/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg, tabletten</b>	<b>RVG 27891</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>		Rev.nr. 2301      Pag. 5 van 22

snel uitbreidende necrose en (soms) overlijden. Het mechanisme van dit syndroom is niet bekend. Patiënten die met lisinopril/hydrochloorthiazide worden behandeld en die geelzucht of een duidelijke verhoging van de leverenzymen ontwikkelen, dienen de behandeling met lisinopril/hydrochloorthiazide te staken en passende medische nazorg te krijgen.

#### *Chirurgie/anesthesie*

Bij het ondergaan 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 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. Behandeling met thiaziden kan de glucosetolerantie verminderen. Dosisaanpassing van antidiabetica, waaronder insuline, kan nodig zijn. Latente diabetes mellitus kan manifest worden tijdens thiazidebehandeling. Verhoogde cholesterol- en triglyceridespiegels kunnen in verband worden gebracht met thiazidediuretischebehandeling.

Bij sommige patiënten die worden behandeld met thiazidediuretica, kan hyperurikemie en/of jicht optreden. Lisinopril kan echter de uitscheiding van ureumzuur via de urine verhogen en daarmee het hyperurikemisch effect van hydrochloorthiazide 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 hydrochloorthiazide, kunnen een verstoorde vocht- en 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, rusteloosheid, spierpijn of -kramp, spiermoeheid, hypotensie, oligurie, tachycardie en gastro-intestinale stoornissen zoals misselijkheid en braken. Bij warm weer kan bij oedemateuze patiënten hyponatriëmie 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.

#### *Serumkalium*

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

<b>Lisinopril/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg, tabletten</b>	<b>RVG 27891</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2301	Pag. 6 van 22

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).

#### *Diabetische patiënten*

Bij diabetische patiënten behandeld met orale antidiabetische middelen of insuline, moet glykemische controle nauwlettend worden gevolgd gedurende de eerste maanden 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 in zeldzame gevallen melding gemaakt van angio-oedeem van het gezicht, 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 corticosteroiden onvoldoende kan blijken.

In zeer zeldzame gevallen zijn fataliteiten 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 totdat complete en aanhoudende verdwijning van de symptomen is opgetreden.


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 de 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).

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

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

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

<b>Lisinopril/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg, tabletten</b>	<b>RVG 27891</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>		Rev.nr. 2301      Pag. 7 van 22

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).

#### *Desensibilisatie*

Patiënten die met ACE-remmers behandeld werden, hebben gedurende desensibilisatiebehandeling (bijv. Hymenopteragif) anafylactische 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. Sommigen van deze patiënten ontwikkelden ernstige infecties, die in sommige 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 effectief 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*

Als gevolg van 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).

#### *Zwangerschap*

Therapie met ACE-remmers moet 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 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 (zie rubriek 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 hydrochloorthiazide (HCTZ) waargenomen bij twee epidemiologische onderzoeken op basis van het

<b>Lisinopril/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg, tabletten</b>	<b>RVG 27891</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2301	Pag. 8 van 22

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 secundaire gesloten hoek glaucoom:**

Sulfonamide- of sulfonamidederivaten kunnen een idiosyncratische reactie veroorzaken die leidt tot choroïdale effusie met gezichtsvelddefect voorbijgaande myopie en acuut nauwe-kamerhoekglaucoom. Symptomen hiervan zijn een acuut verminderd zicht of oogpijn. Kenmerkend is dat deze symptomen optreden binnen enkele uren tot weken na de eerste inname van het geneesmiddel. Onbehandeld acuut gesloten hoek glaucoom kan leiden tot een blijvend verlies van het zicht. Als eerste stap wordt de geneesmiddelen inname zo snel als mogelijk stopgezet. Een onmiddellijke medische of chirurgische interventie moet overwogen worden als de intra-oculaire druk niet onder controle kan gebracht worden. Allergie voor sulfonamiden of penicilline is een risico verhogende factor om acuut gesloten hoek glaucoom te ontwikkelen.

#### *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 dit medicijn 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.

#### Hulpstoffen

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


Dit geneesmiddel bevat mannitol en kan een licht laxerend effect hebben.

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

### *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 hydrochloorthiazide met lithium wordt daarom niet aanbevolen. Indien het gecombineerd gebruik



<b>Lisinopril/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg, tabletten</b>	<b>RVG 27891</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>		Rev.nr. 2301      Pag. 9 van 22

noodzakelijk blijkt, dienen de serumlithiumwaarden zorgvuldig te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

*Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers*

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. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van lisinopril/hydrochloorthiazide met andere middelen die het serumkalium verhogen, zoals trimethoprim en co-trimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), omdat bekend is dat trimethoprim een kaliumsparende diureticum is zoals amiloride. Daarom wordt een combinatie van lisinopril/hydrochloorthiazide en bovengenoemde geneesmiddelen niet aanbevolen. Als gelijktijdig gebruik geïndiceerd is, moeten deze middelen met voorzichtigheid gebruikt worden, met regelmatige controle van de serumkaliumspiegel.

*Ciclosporine*

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

Gelijktijdige toediening van ACE-remmers en ciclosporine verhoogt de kans op nierschade. Gelijktijdige behandeling met thiazidediuretica en ciclosporine kan het risico op hyperurikemie en jichtachtige complicaties verhogen.

*Heparine*

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

*Lovastatine*

Gelijktijdige toediening van ACE-remmers en lovastatine verhoogt de kans op hyperkaliëmie.

*Geneesmiddelen die torsades de pointes induceren*

In verband met het risico op hypokaliëmie moet voorzichtigheid worden betracht bij gelijktijdige toediening van hydrochloorthiazide 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/barbituraten/alcohol*

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

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

*Niet-steroïde anti-inflammatoire/middelen (NSAID's) waaronder acetylsalicylzuur*

Chronische toediening van NSAID's (waaronder selectieve cyclooxygenase-2-remmers) kan leiden tot een verlaging van het antihypertensieve effect van ACE-remmers. NSAID's en ACE-remmers hebben een additioneel effect 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.

<b>Lisinopril/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg, tabletten</b>	<b>RVG 27891</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>		Rev.nr. 2301      Pag. 10 van 22

#### *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 natriumaurothiomalaat) werden frequenter gemeld bij patiënten die met ACE-remmers behandeld werden.

#### *Sympathicomimetica*

Sympathicomimetica kunnen het antihypertensieve effect van ACE-remmers verlagen; patiënten moeten nauwgezet worden gemonitord. Thiaziden kunnen de gevoeligheid van arteriën voor adrenerge aminen zoals noradrenaline verminderen. Echter sluiten de klinische consequenties van dit effect therapeutisch gebruik van zulke vaatvernauwende middelen niet uit.

#### *Andere antihypertensiva*

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

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

Het gelijktijdig gebruik van lisinopril/hydrochloorthiazide met medicijnen die aliskiren bevatten is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) en is niet aanbevolen bij andere patiëntengroepen (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

#### *Antidiabetica*


Epidemiologische studies suggereerden 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 lijkt waarschijnlijker in de eerste weken van gecombineerde behandeling en bij patiënten met een verslechterde nierfunctie. Behandeling met een thiazide kan leiden tot een verminderde glucosetolerantie. De behoefte aan andere antidiabetica, inclusief insuline, bij diabetische patiënten kan verhoogd, verlaagd of onveranderd zijn.

#### *Amfotericine B (parenteraal), carbenoxolon, corticosteroiden, corticotropine (ACTH), andere kaliumuitscheidende diuretica, salicylzuurderivaten of stimulerende laxantia*

Hydrochloorthiazide kan verstoringen van de elektrolytenbalans versterken, in het bijzonder hypokaliëmie. Het kaliumuitputtende effect van hydrochloorthiazide kan naar verwachting worden versterkt door geneesmiddelen die geassocieerd worden met kaliumverlies en hypokaliëmie.

#### *Calciumzouten*

Verhoogde serumcalciumspiegels als gevolg van een verlaagde excretie kunnen voorkomen indien gelijktijdig toegediend met thiazidediuretica. Wanneer calciumsupplementen of vitamine D-

<b>Lisinopril/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg, tabletten</b>	<b>RVG 27891</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>		Rev.nr. 2301      Pag. 11 van 22

supplementen voorgeschreven moeten worden, dienen de serum calciumniveaus gemonitord te worden en de dosis overeenkomstig aangepast te worden.

#### *Hartglycosiden*

Er bestaat een verhoogde kans op digitalisintoxicatie die verband houdt met thiazidegeïnduceerde hypokaliëmie (bijvoorbeeld toegenomen ventriculaire prikkelbaarheid).

#### *Colestyramine en colestipol*

Deze kunnen de absorptie van hydrochloorthiazide 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 hydrochloorthiazide worden versterkt.

#### *Sotalol*

Thiazidegeïnduceerde hypokaliëmie kan de kans op sotalolgeïnduceerde aritmieën vergroten.

#### *Diazoxide*

Het hyperglykemische effect van diazoxide kan worden versterkt door gelijktijdig gebruik met thiaziden.

#### *Amantadine*

Thiaziden kunnen het risico verhogen op bijwerkingen veroorzaakt door amantadine.

#### *Allopurinol*

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en allopurinol verhoogt de kans op nierfalen en kan leiden tot een verhoogde kans op leukopenie.

#### *Cytostatica, immunosuppressiva, procaïnamide*

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

#### *Geneesmiddelen die het risico op angio-oedeem verhogen*


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

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

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

### **Zwangerschap**

#### ACE-remmers:

<b>Lisinopril/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg, tabletten</b>	<b>RVG 27891</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>		Rev.nr. 2301      Pag. 12 van 22

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.

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 foetale toxiciteit (verslechterde nierfunctie, oligohydrannie, 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 rubriek 4.3 en 4.4).

#### Hydrochloorthiazide:

Er is slechts beperkte ervaring met het gebruik van hydrochloorthiazide tijdens 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 dient niet te worden gebruikt voor zwangerschapsoedeem, zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie, omdat dit het risico op verminderd plasmavolume en placentaire hypoperfusie oplevert, terwijl het geen positieve invloed op het ziektebeeld heeft.

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


#### **Borstvoeding**

##### ACE-remmers:

Omdat er geen informatie beschikbaar is over het gebruik van Lisinopril/Hydrochloorthiazide Aurobindo tijdens het geven van borstvoeding, wordt lisinopril/hydrochloorthiazide 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.

##### Hydrochloorthiazide:

Hydrochloorthiazide wordt in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. Hoge doseringen van thiaziden kunnen bij intense diurese de melkproductie remmen. Het gebruik van lisinopril/hydrochloorthiazide tijdens het geven van borstvoeding wordt niet aanbevolen. Als lisinopril/hydrochloorthiazide wordt gebruikt tijdens het geven van borstvoeding, dient de dosis zo laag mogelijk te worden gehouden.

<b>Lisinopril/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg, tabletten</b>	<b>RVG 27891</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>		
		Rev.nr. 2301      Pag. 13 van 22

### Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische studies gedaan naar het effect van lisinopril/hydrochloorthiazide op de vruchtbaarheid.

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

Evenals andere antihypertensiva heeft de combinatie lisinopril/hydrochloorthiazide een kleine tot matige invloed 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 auto rijdt of machines bedient, moet er rekening mee gehouden worden dat soms slaperigheid of vermoeidheid kan optreden.


### 4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen en gemeld gedurende behandeling met lisinopril en/of hydrochloorthiazide, met de volgende frequentie: 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 ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).


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

#### *Lisinopril*

<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	
Zelden	Hemoglobineverlagingen, hematocrietverlagingen
Zeer zelden	Beenmergdepressie, anemie, trombocytopenie, leukopenie, neutropenie, agranulocytose (zie rubriek 4.4), hemolytische anemie, lymfadenopathie, auto-immuunziekten
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
Niet bekend	Anafylactische/anafylactoïde reactie
<b>Endocriene aandoeningen</b>	
Zelden	syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Zeer zelden	Hypoglykemie
<b>Psychische stoornissen</b>	
Soms	Stemmingswisselingen, symptomen van depressie, hallucinaties
Zelden	Mentale verwardheid
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Vaak	Duizeligheid, hoofdpijn, syncope

Lisinopril/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg, tabletten	RVG 27891	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2301 Pag. 14 van 22

Soms	Paresthesie, vertigo, smaakstoornis, slaapstoornissen
Zelden	Geurverstoringsen
<b>Hartaandoeningen</b>	
Soms	Myocardinfarct of cerebrovasculair accident, mogelijk als gevolg van excessieve hypotensie bij hoog-risicopatiënten (zie rubriek 4.4), hartkloppingen, tachycardie
<b>Bloedvataandoeningen</b>	
Vaak	Orthostatische effecten (waaronder orthostatische hypotensie)
Soms	Syndroom van Raynaud
Onbekend	Blozen
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	
Vaak	Hoesten (zie rubriek 4.4)
Soms	Rhinitis
Zeer zelden	Bronchospasme, sinusitis, allergische alveolitis/eosinofiele pneumonie
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	
Vaak	Diarree, braken
Soms	Nausea, abdominale pijn en indigestie
Zelden	Droge mond
Zeer zelden	Pancreatitis, intestinaal angio-oedeem
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	
Soms	Gestegen leverenzymspiegel en bilirubine
Zeer zelden	Hepatitis – hepatocellulair of cholestatisch, geelzucht en leverfalen (zie rubriek 4.4)*
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Soms	Rash, pruritus
Zelden	Overgevoeligheid/angioneurotisch oedeem: angioneurotisch oedeem van het gezicht, extremiteiten, lippen, tong, glottis en/of larynx (zie rubriek 4.4), urticaria, alopecia, psoriasis
Zeer zelden	Diaforese, pemphigus, toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnson-syndroom, erythema multiforme, cutaan pseudolymfoom**

<b>Lisinopril/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg, tabletten</b>	<b>RVG 27891</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>		
		Rev.nr. 2301      Pag. 15 van 22

<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	
Vaak	Nierfunctiestoornissen
Zelden	Uremie, acuut nierfalen
Zeer zelden	Oligurie/anurie
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>	
Soms	Impotentie
Zelden	Gynaecomastie
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Soms	Asthenie, vermoeidheid
<b>Onderzoeken</b>	
Soms	Verhoging van bloedureum, verhoging van serumcreatinine, hyperkaliëmie
Zelden	Hyponatriëmie

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


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

#### *Hydrochloorthiazide*

<b>Ademhalingsstelsel-, borskas- en medistinaandoeningen</b>	
Zeer zelden	Acute respiratory distress ‘-syndroom (ARDS) (zie rubriek 4.4)

Frequenties niet bekend: kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	Sialoadenitis
<b>Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)</b>	Niet-melanome huidkanker (basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom)
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	Leukopenie, neutropenie/agranulocytose, trombocytopenie, aplastische anemie, hemolytische anemie, beenmergdepressie
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	Anorexie, hyperglykemie, glucosurie, hyperurikemie, elektrolytevenwichtstoornis (waaronder hyponatriëmie, hypokaliëmie, hypochloremische alkalose en hypomagnesiëmie), verhogingen van cholesterol en triglyceriden, jicht
<b>Psychische stoornissen</b>	Rusteloosheid, depressie, slaapprobleem
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Verlies van eetlust, paresthesie, licht gevoel in

Lisinopril/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg, tabletten	RVG 27891	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		
		Rev.nr. 2301      Pag. 16 van 22

	hoofd
<b>Oogaandoeningen</b>	Xanthopsie, choroïdale effusie, voorbijgaand wazig zien, acute myopia en secundair acuut gesloten-kamerhoek-glaucoom
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>	Vertigo
<b>Hartaandoeningen</b>	Orthostatische hypotensie
<b>Bloedvataandoeningen</b>	Necrotiserende angiïtis (vasculitis, cutane vasculitis)
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	Ademnood (waaronder pneumonitis en pulmonaal oedeem)
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	Maagirritatie, diarree, constipatie, pancreatitis
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	Geelzucht (intrahepatische cholestatische geelzucht)
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	Fotosensitiviteitsreacties, rash, cutaneuze lupus erythematosus-achtige reacties, re-activatie van cutaneuze lupus erythematosus, urticaria, anafylactische reacties, toxische epidermale necrolyse
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	Spierspasmen, spierzwakte
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	Nierfunctiestoornissen, interstitiële nefritis
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	Koorts, zwakheid

#### *Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen*

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

Er zijn gevallen van choroïdale effusie met gezichtsvelddefect gemeld na het gebruik van 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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## 4.9 Overdosering

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.

De aanbevolen behandeling van overdosering is intraveneuze infusie van een fysiologische zoutoplossing. Wanneer hypotensie optreedt, dient de patiënt in de shockpositie 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



<b>Lisinopril/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg, tabletten</b>	<b>RVG 27891</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2301	Pag. 17 van 22

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. Vitale functies, serumelektrolyten en creatinineconcentraties dienen regelmatig te worden gecontroleerd.

Verdere symptomen van overdosering met hydrochloorthiazide zijn toegenomen diurese, verminderd bewustzijn (waaronder coma), convulsies, parese, hartritmestoornissen, bradycardie, nierfalen. Bradycardie of extensieve vagale reacties dienen te worden behandeld door toediening van atropine. Indien ook digitalis is toegediend, kan hypokaliëmie hartritmestoornissen versterken

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: ACE-remmers (ACE: Angiotensin Converting Enzyme) en thiazidediuretica. ATC-code: C09B A03.


#### Werkingsmechanisme

Beide componenten, de ACE-remmer en het diureticum, vertonen een complementair werkingsmechanisme, met als resultaat een additief antihypertensief effect. Het Angiotensin Converting Enzyme katalyseert de omzetting van angiotensine I naar angiotensine II, welke een sterk vasoconstrictief effect heeft en de aldosteronsecretie stimuleert. Het antihypertensieve effect van lisinopril is voornamelijk het gevolg van de suppressie van het renine- angiotensine-aldosteronsysteem, met als gevolg reductie van de plasmaconcentratie van angiotensine II en aldosteron. Lisinopril verlaagt de bloeddruk zelfs bij patiënten met een laag-reninehypertensie. Het Angiotensin Converting Enzyme is identiek aan kininase II, een enzym dat bradykinine afbreekt. Het is vooralsnog onduidelijk of verhoogde concentraties aan bradykinine (een krachtige vasodilatator) een rol spelen bij de therapeutische effecten van lisinopril.

Hydrochloorthiazide is een thiazidediureticum en een antihypertensivum dat de plasmarenine-activiteit verhoogd. Hydrochloorthiazide onderdrukt de renale reabsorptie van elektrolyten in de renale distale tubuli en verhoogt de excretie van natrium, chloride, kalium, magnesium, bicarbonaat en water. De excretie van calcium kan zijn verminderd. Gelijktijdig gebruik van lisinopril en hydrochloorthiazide leidt tot een grotere afname van de bloeddruk dan bij monotherapie. In de regel vermindert lisinopril het door thiazide veroorzaakte kaliumverlies.

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

<b>Lisinopril/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg, tabletten</b>	<b>RVG 27891</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>		
		Rev.nr. 2301      Pag. 18 van 22

farmacodynamische eigenschappen zijn deze uitkomsten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten.

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

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

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

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Gelijktijdige toediening van lisinopril en hydrochloorthiazide heeft weinig tot geen effect op de biologische beschikbaarheid van beide geneesmiddelen. De combinatietablet is bio-equivalent aan gelijktijdige toediening van de afzonderlijk werkzame componenten.

*Lisinopril:*


### Absorptie

Bij alle geteste doseringen (5-80 mg) bedraagt deze ongeveer 25 %, met een interindividuele variatie van 6-60 %. De absorptie van lisinopril wordt niet beïnvloed door voedsel. Maximale serumconcentraties worden bereikt na 6-8 uur. Het effect op de bloeddruk treedt op na 1-2 uur, is maximaal na 6 uur en houdt ten minste 24 uur aan.

### Distributie

Lisinopril lijkt niet te worden gebonden aan andere serumeiwitten dan circulerende angiotensinse-converterende enzymen (ACE). Onderzoeken bij ratten geven aan dat lisinopril de bloed-hersenbarrière in geringe mate passeert.

### Biotransformatie/Eliminatie

<b>Lisinopril/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg, tabletten</b>	<b>RVG 27891</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>		Rev.nr. 2301      Pag. 19 van 22

Lisinopril wordt niet gemetaboliseerd en wordt geheel onveranderd in de urine uitgescheiden. Bij meervoudige dosering heeft lisinopril een effectieve accumulatiehalfwaardetijd van 12,6 uur. De klaring van lisinopril in gezonde vrijwilligers is ongeveer 50 ml/min. Afnemende serumconcentraties vertonen een verlengde terminale fase, die niet tot de accumulatie van het geneesmiddel bijdraagt. Deze terminale fase vertegenwoordigt waarschijnlijk de verzadigbare binding met ACE en is niet evenredig met de dosering.

#### *Speciale patiëntengroepen*

##### Leverinsufficiëntie

Een verslechtering van de leverfunctie bij cirrotische patiënten resulteerde in een vermindering van de absorptie van lisinopril (ongeveer 30% na bepaling in urine), maar in een toename van blootstelling (ongeveer 50%) vergeleken met gezonde vrijwilligers als gevolg van een verlaagde klaring.

##### Nierinsufficiëntie

Een verslechtering van de nierfunctie vermindert de eliminatie van lisinopril, dat wordt uitgescheiden via de nieren, maar deze vermindering is alleen klinisch belangrijk wanneer de glomerulaire filtratiesnelheid lager dan 30 ml/min is. Bij milde tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30-80 ml/min) was de gemiddelde AUC slechts met 13% toegenomen, terwijl een 4,5-voudige toename in de gemiddelde AUC werd waargenomen bij ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 5-30 ml/min).

Lisinopril kan door middel van dialyse worden verwijderd. Gedurende een hemodialyse van 4 uur werden de plasmaconcentraties van lisinopril verlaagd met gemiddeld 60%, met een dialyseklaring tussen 40 en 55 ml/min.

##### Hartfalen

Patiënten met hartfalen ondervinden een grotere blootstelling aan lisinopril in vergelijking met gezonde vrijwilligers (een verhoging van de AUC van gemiddeld 125%), maar gebaseerd op de waarden van lisinopril in de urine is er een gereduceerde absorptie van ongeveer 16% in vergelijking met gezonde vrijwilligers.

##### Ouderen

Oudere patiënten hebben hogere bloedspiegels en hogere waarden voor de oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijdscurve (verhoogd met ongeveer 60%) in vergelijking met jongere patiënten.

#### *Hydrochloorthiazide:*


##### Absorptie

De absolute biologische beschikbaarheid van hydrochloorthiazide is 70% na orale toediening. Hydrochloorthiazide wordt snel geabsorbeerd, de maximum concentratie wordt bereikt na ongeveer 2 uur.

##### Distributie

Het diuretisch effect treedt op binnen 2 uur. Het maximale effect wordt na 4 uur bereikt. Het klinisch diuretisch effect houdt 6-12 uur aan.

Hydrochloorthiazide passeert de placenta, maar niet de bloed-brein-barrière.

<b>Lisinopril/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg, tabletten</b>	<b>RVG 27891</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>		Rev.nr. 2301      Pag. 20 van 22

### Biotransformatie en eliminatie

Hydrochloorthiazide wordt bijna onveranderd geëlimineerd via de nieren (95%). Ongeveer 60% van oraal toegediende hydrochloorthiazide wordt geëlimineerd binnen 24 uur.

### *Speciale patiëntengroepen*

#### Leverinsufficiëntie

Leverinsufficiëntie heeft geen significant effect op de farmacokinetiek van hydrochloorthiazide.

#### Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met nierinsufficiëntie is de urinaire excretie verlaagd en de eliminatiehalfwaardetijd is verhoogd. De renale klaring van hydrochloorthiazide laat een nauwe correlatie zien met de creatinineklaring. Bij patiënten met residuele filtraten (>10 ml/min GFR) kon slechts 10% van de toegediende dosis worden gedetecteerd in de urine. Recente studies wijzen op compenserende extrarenale eliminatiewegen (gal).

#### Oudere patiënten

Bepaalde data suggereren dat de systematische klaring van hydrochloorthiazide is verlaagd bij zowel oudere gezonde vrijwilligers en ouderen die overgevoelig zijn voor hydrochloorthiazide, in vergelijking met jonge gezonde vrijwilligers.

## **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, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.


Van Angiotensin Converting Enzyme-remmers als groep is aangetoond dat zij afwijkingen in de late foetale ontwikkeling induceren, wat leidt tot foetale sterfte en congenitale effecten, in het bijzonder van de schedel. Foetotoxiciteit, intra-uterine groeivertraging en open ductus arteriosus zijn gerapporteerd. Deze ontwikkelingsanomalieën worden waarschijnlijk gedeeltelijk veroorzaakt door een directe werking van de ACE-remmer op het foetale renine-angiotensinesysteem, en gedeeltelijk veroorzaakt door ischemie voortkomend uit hypotensie van de moeder en afname in de foetale placentale bloedstroom en zuurstof-/voedingsstoffen voorziening van de foetus (zie rubriek 4.6).

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Mannitol  
Calciumwaterstoffosfaatdihydraat (E341b)  
Gepregelatineerd maïszetmeel  
Natriumzetmeelglycollaat  
Magnesiumstearaat (E572)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

<b>Lisinopril/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg, tabletten</b>	<b>RVG 27891</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>		Rev.nr. 2301      Pag. 21 van 22

Niet van toepassing

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

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

Bewaren beneden 25 °C.

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

Al/PVC/PVDC blister en HDPE-container.

Blisterverpakkingen: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 200, 400 en 500 tabletten.  
EAV: 50 tabletten

In tablettencontainer: 10, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100, 200, 400 en 500 tabletten.

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

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

Geen bijzondere vereisten.

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

Aurobindo Pharma B.V.  
Baarnsche Dijk 1  
3741 LN Baarn


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

RVG 27891 (20/12,5 mg, tabletten)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 augustus 2003  
Datum van laatste verlenging: 30 maart 2007

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

<b>Lisinopril/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg, tabletten</b>	<b>RVG 27891</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2301      Pag. 22 van 22	

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.2, 4.4 t/m 4.6, 4.8 en 5.2: 4 september 2022