

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lisinopril/Hydrochloorthiazide Sandoz 20/12,5, tabletten 20/12,5 mg.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Witte, ronde tablet (diameter 8 mm) met een breuklijn en de inscriptie LH aan een zijde.
De tablet kan verdeeld worden in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie.

Lisinopril/hydrochloorthiazide vaste combinatie is geïndiceerd bij patiënten bij wie de bloeddruk met alleen lisinopril (of alleen hydrochloorthiazide) niet voldoende 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.

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 gebruikt bij patiënten bij wie de bloeddruk met 20 mg lisinopril alleen niet voldoende onder controle kan worden gebracht (zie rubriek 4.4).

Een maximale dagelijkse dosering van 40 mg lisinopril en 25 mg hydrochloorthiazide dient niet te worden overschreden.

Net als andere geneesmiddelen die eenmaal daags wordt toegediend, dienen de tabletten iedere dag op ongeveer hetzelfde tijdstip te worden ingenomen.

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).

Patiënten die diuretica gebruiken

Na de eerste dosis kan symptomatische hypotensie optreden; dit is waarschijnlijker bij patiënten met volume- en/of zoutdepletie als gevolg van diuretische therapie. Het gebruik van diuretica dient gestaakt te worden 2-3 dagen voordat begonnen wordt met de lisinopril/hydrochloorthiazide combinatie. Als dit niet mogelijk is, dient de behandeling met alleen lisinopril te worden gestart, in een dosering van 5 mg. De nierfunctie en het serumkalium dienen gecontroleerd te worden. De volgende dosis lisinopril moet aangepast worden op geleide van de bloeddrukrespons. Zo nodig kan de diuretische therapie hervat worden (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van de combinatie lisinopril en hydrochloorthiazide bij kinderen zijn nog niet vastgesteld. Daarom wordt het gebruik bij kinderen niet aanbevolen.

Ouderen

Uit klinisch onderzoek naar de combinatie lisinopril en hydrochloorthiazide is niet gebleken dat leeftijd samenhangt met veranderingen in effectiviteit of verdraagbaarheid. Het zal echter bij oudere patiënten vaker voorkomen dat de nierfunctie is verminderd; in dergelijke gevallen dient de dosis te worden aangepast. Bij oudere patiënten dient de dosis voorzichtig te worden aangepast (titratie van de individuele componenten). Zie hierboven "Dosering bij verminderde nierfunctie".

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen, voor een andere angiotensin convertend enzym (ACE)-remmer of voor andere sulfonamidederivaten of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Overgevoeligheid voor hydrochloorthiazide of andere van sulfonamiden afgeleide geneesmiddelen.
- Voorgeschiedenis van angioneurotisch oedeem na eerdere behandeling met een ACE-remmer.
- Aangeboren of idiopathisch angio-oedeem.
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4 en 4.6).
- Ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring <30 ml/min).
- Anurie.
- Ernstige leverfunctiestoornis.

- Het gelijktijdig gebruik van lisinopril/hydrochloorthiazide met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.5 en 5.1)
- Gelijktijdig gebruik met sacubitril/valsartan. De behandeling met Lisinopril/Hydrochloorthiazide Sandoz mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie ook rubriek 4.4 en 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Symptomatische hypotensie

Bij patiënten met ongecompliceerde hypertensie komt symptomatische hypotensie zelden voor, maar de kans hierop is groter bij volumedepletie bij de patiënt, bijvoorbeeld als gevolg van diuretische therapie, een zoutarm dieet, dialyse, diarree of braken, of als de patiënt ernstige renine-afhankelijke hypertensie heeft. Bepaling van de serumelektrolyten dient bij deze patiënten op gezette tijden te worden uitgevoerd.

Bij patiënten die een verhoogd risico op symptomatische hypotensie hebben, dienen instelling van de therapie en aanpassing van de dosering nauwkeurig te worden gecontroleerd onder medische supervisie.

Bijzondere aandacht dient te worden besteed aan de behandeling van patiënten met een ischemische hartziekte of cerebrovasculaire aandoening, omdat een zeer sterke bloeddruk-daling kan resulteren in een myocardinfarct of een cerebrovasculair accident.

Indien hypotensie optreedt, dient de patiënt in rugligging te worden gelegd en moet zo nodig intraveneus fysiologisch zout 9 mg/ml (0.9%) oplossing worden toegediend. Een voorbijgaande hypotensieve reactie is geen contra-indicatie om de behandeling voort te zetten. Als het effectieve bloedvolume en de druk zijn hersteld, is hervatting van de therapie met een lagere dosis mogelijk of kan één van de bestanddelen alleen worden gebruikt.

Bij sommige patiënten met hartfalen die een normale of lage bloeddruk hebben, kan extra verlaging van de systemische bloeddruk optreden met lisinopril. Dit effect is voorzien en is over het algemeen geen reden om de behandeling te staken. Indien hypotensie symptomatisch wordt, kan een dosisverlaging of stopzetting van de behandeling met lisinopril/hydrochloorthiazide noodzakelijk zijn.

Aorta- en mitralisklepstenose/hypertrofische cardiomyopathie

Net als andere ACE-remmers moet lisinopril met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met een mitralisklepstenose en een obstructie van de linkerventrikelluitstroom zoals aortastenose of hypertrofische cardiomyopathie.

Nierfunctiestoornis

Thiaziden zijn mogelijk niet de aangewezen diuretica voor gebruik bij patiënten met nierinsufficiëntie en zijn niet effectief bij patiënten met een creatinineklaring ≤30 ml/min (d.w.z. een matige of ernstige nierinsufficiëntie).

Lisinopril/hydrochloorthiazide dient niet gebruikt te worden door patiënten met nierinsufficiëntie (creatinineklaring ≤ 80 ml/min), totdat uit titratie van de afzonderlijke bestanddelen gebleken is dat er behoefte is aan de doseringen zoals die in het combinatiepreparaat voorkomen.

Bij patiënten met hartfalen kan hypotensie na de start van een behandeling met ACE-remmers leiden tot enige verdere verslechtering van de nierfunctie. Acut nierfalen, meestal reversibel, is in deze situatie gemeld.

Bij sommige patiënten met een bilaterale stenose van de arteriae renales of een stenose van de arterie naar de enig overgebleven nier zijn bij gebruik van angiotensineconverterend enzymremmers stijgingen van het bloedureumgehalte en het serumcreatinine waargenomen, die over het algemeen reversibel waren na staken van de behandeling. Dit komt vooral voor bij patiënten met nierinsufficiëntie. Indien er tevens sprake is van renovasculaire hypertensie, is er een verhoogd risico op ernstige hypotensie en nierinsufficiëntie. Bij deze patiënten dient de behandeling onder strenge medische begeleiding te worden gestart met lage doseringen en zorgvuldige titratie van de dosis. Omdat behandeling met diuretica een bijdrage kan leveren aan de zojuist beschreven verschijnselen, moet de nierfunctie gedurende de eerste weken van de behandeling met lisinopril/hydrochloorthiazide gecontroleerd worden.

Sommige hypertensiepatiënten zonder tekenen van een reeds bestaande nierziekte ontwikkelden meestal geringe en voorbijgaande verhogingen van het ureumgehalte van het bloed en van het serumcreatinine, indien lisinopril samen met een diureticum werd gebruikt. De kans hierop is groter bij patiënten met reeds bestaande nierinsufficiëntie. Dosisverlaging en/of staken van het diureticum en/of lisinopril kan nodig zijn.

Eerdere behandeling met diuretica

De behandeling met diuretica moet gestaakt worden 2-3 dagen voordat met lisinopril/hydrochloorthiazide wordt begonnen. Als dit niet mogelijk is, moet de behandeling begonnen worden met alleen lisinopril, in een dosering van 5 mg.

Niertransplantatie

Aangezien er geen ervaring is met het gebruik van lisinopril bij patiënten met een recente niertransplantatie, mag dit geneesmiddel niet worden gebruikt.

Anafylactoïde reacties bij patiënten die hemodialyse ondergaan

Het gebruik van lisinopril/hydrochloorthiazide is niet geïndiceerd voor patiënten die vanwege nierfalen dialyse nodig hebben. Anafylactoïde reacties zijn gemeld bij patiënten die bepaalde hemodialyseprocedures ondergingen (b.v. met de high-flux membranen AN69 en tijdens aferese met lage-dichtheid lipoproteïnen (LDL) met dextraansulfaat) en die tegelijk met een ACE-remmer werden behandeld. Bij deze patiënten moet overwogen worden een ander type dialysemembraan of een andere klasse antihypertensivum te gebruiken.

Anafylactoïde reacties in verband met LDL-aferese

In zeldzame gevallen kregen patiënten die ACE-remmers gebruikten tijdens LDL-aferese met dextraansulfaat levensbedreigende anafylactische reacties. Deze symptomen kunnen voorkomen worden door tijdelijk staken van de behandeling met ACE-remmers voorafgaande aan elke aferese.

Leveraandoeningen

Thiazidediuretica dienen met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met een verminderde leverfunctie of progressieve leveraandoening, omdat een geringe verandering in de vocht- en elektrolytenbalans een coma hepaticum teweeg kan brengen (zie rubriek 4.3). Zelden zijn ACE-remmers in verband gebracht met een syndroom dat begint met cholestatische geelzucht of hepatitis en zich ontwikkelt tot fulminante necrose en (soms) de dood. Het mechanisme van dit syndroom is niet opgehelderd. Patiënten die lisinopril/hydrochloorthiazide krijgen en geelzucht ontwikkelen of aanzienlijke verhogingen van leverenzymen vertonen, dienen het gebruik van lisinopril/hydrochloorthiazide te staken en geschikte medische follow-up te krijgen.

Operatie/narcose

Bij patiënten die een grote operatie ondergaan of bij patiënten die onder narcose worden gebracht met geneesmiddelen die hypotensie veroorzaken, kan lisinopril de vorming van angiotensine II na een compensatoire reninesecretie blokkeren. Als hypotensie ontstaat als vermoedelijk gevolg van dit mechanisme, kan dit door volumevergroting worden gecorrigeerd.

Metabole en endocriene effecten

Thiazidebehandeling kan de glucosetolerantie verminderen. Een dosisaanpassing van de geneesmiddelen voor diabetes, waaronder insuline, kan nodig zijn. Bij diabetici die met orale bloedsuikerverlagende geneesmiddelen of insuline behandeld worden, moet de bloedsuikerwaarden in de eerste maand van een behandeling met een ACE-remmer nauwkeurig gecontroleerd worden. Tijdens de behandeling met thiaziden kan een latente diabetes mellitus aan het licht komen.

Verhoogde cholesterol- en triglyceridespiegels kunnen in verband worden gebracht met het gebruik van thiazidediuretica.

Behandeling met thiazidediuretica kan bij sommige patiënten hyperurikemie en/of jicht veroorzaken. Lisinopril kan echter het urinaire urinezuurgehalte verhogen en daardoor het hyperurikemische effect van hydrochloorthiazide verminderen.

Verstoorde elektrolytenbalans

Zoals geldt voor iedere patiënt die diuretica krijgt, dient een periodieke bepaling van de serumelektrolyten plaats te vinden.

Thiazidediuretica, 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, spierpijn of -kramp, spiermoeheid, hypotensie, oligurie, tachycardie en gastro-intestinale stoornissen zoals misselijkheid en braken (zie rubriek 4.8). Bij warm weer kan dilutionele hyponatriëmie optreden bij oedemateuze patiënten. Een chloridetekort is meestal licht van aard en vereist geen behandeling. Thiaziden blijken de urinaire excretie van magnesium te verhogen, wat kan leiden tot hypomagnesiëmie.

Thiaziden kunnen de urinaire calciumexcretie verminderen en een intermitterende lichte verhoging van het serumcalcium veroorzaken. Een uitgesproken hypercalciëmie kan wijzen op een verborgen hyperparathyreoïdie.

Het gebruik van thiaziden dient gestaakt te worden voordat de parathyreoïdfunctie wordt getest.

Hyperkaliëmie

ACE-remmers kunnen hyperkaliëmie veroorzaken omdat ze de afgifte van aldosteron remmen. Het effect is meestal niet significant bij patiënten met een normale nierfunctie. Bij patiënten met een gestoorde nierfunctie, diabetes mellitus en/of bij patiënten die kaliumsupplementen gebruiken (inclusief zoutvervangers), kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, triamteren of amiloride), of andere geneesmiddelen die in verband worden gebracht met verhogingen van het serumkalium (bijv. heparine, trimethoprim of co-trimoxazol ook bekend als trimethoprim/sulfamethoxazol en vooral aldosteron-antagonisten of angiotensine-receptor-blokkers), kan hyperkaliëmie optreden. Als gelijktijdig gebruik van de bovengenoemde geneesmiddelen geschikt wordt geacht, dienen deze met voorzichtigheid toegepast te worden bij patiënten die ACE-remmers gebruiken waarbij de serumkalium- en nierfunctie regelmatig gemonitord moeten worden (zie rubriek 4.5).

Patiënten met diabetes

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

Overgevoeligheid/angio-oedeem

Angio-oedeem van het gezicht, de extremiteiten, de lippen, tong, glottis of larynx is soms gemeld tijdens de behandeling met angiotensineconverterend enzymremmers, waaronder lisinopril. Dit kan op elk moment tijdens de behandeling optreden. In deze gevallen moet de behandeling met lisinopril onmiddellijk worden gestaakt en een geëigende behandeling worden ingesteld; de patiënt moet daarna gecontroleerd worden om zeker te zijn dat de symptomen volledig verdwenen zijn voordat de patiënt naar huis mag. Zelfs als alleen de tong is gezwollen, zonder ademhalingsproblemen, moeten deze patiënten mogelijk langduriger geobserveerd worden, aangezien een behandeling met antihistaminica en corticosteroiden mogelijk onvoldoende is.

In zeer zeldzame gevallen is overlijden gemeld als gevolg van angio-oedeem in verband met larynxoedeem of tongoedeem. Patiënten bij wie de tong, glottis of larynx betrokken is, kunnen gemakkelijk een luchtwegobstructie ervaren, vooral degenen met een voorgeschiedenis van een luchtwegoperatie. In dergelijke gevallen dient onmiddellijk een noodbehandeling te worden gegeven. Deze kan o.a. bestaan uit toediening van adrenaline en/of het openhouden van de luchtwegen. De patiënt dient onder zorgvuldig medisch toezicht te blijven totdat de symptomen volledig en blijvend zijn verdwenen.

Angiotensineconverterend enzymremmers veroorzaken vaker angio-oedeem bij negroïde dan bij niet-negroïde patiënten.

Patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem die geen verband houdt met ACE-remmers, kunnen een verhoogd risico hebben op angio-oedeem terwijl ze 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 Lisinopril/Hydrochloorthiazide Sandoz worden gestart. Behandeling met Lisinopril/Hydrochloorthiazide Sandoz mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie rubriek 4.3 en 4.5).

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) en vildagliptine kan een verhoogd risico geven op angio-oedeem (bijv.

zwellings 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) en vildagliptine bij een patiënt die een ACE-remmer gebruikt.

Het risico op angio-oedeem kan ook verhoogd zijn bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met ACE-remmers en tissue plasminogen activator (zie rubriek 4.5).

Bij patiënten die thiaziden krijgen, kunnen overgevoeligheidsreacties optreden met of zonder voorgeschiedenis van allergie of astma bronchiale. Verergering of activering van systemische lupus erythematoses is gemeld tijdens gebruik van thiaziden.

Desensibilisatie

Patiënten die ACE-remmers gebruiken tijdens desensibilisatietherapie (b.v. voor hymenoptera-gif), hebben anafylactoïde reacties gekregen. Door het tijdelijk staken van de toediening van de ACE-remmer werden deze reacties bij deze patiënten voorkomen; ze traden echter weer op wanneer de patiënt per ongeluk opnieuw werd blootgesteld aan ACE-remmers.

Neutropenie/agranulocytose

Neutropenie/agranulocytose, trombocytopenie en anemie zijn gemeld bij patiënten die ACE-remmers gebruikten. Bij patiënten met een normale nierfunctie en geen andere complicerende factoren treedt neutropenie zelden op. Neutropenie en agranulocytose zijn reversibel na staken van de ACE-remmer. Lisinopril moet met uiterste voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een collageen vaatziekte, patiënten die immunosuppressiva gebruiken, behandeld worden met allopurinol of procainamide of een combinatie van deze complicerende factoren, vooral als er een reeds bestaande nierfunctiestoornis is. Sommige van deze patiënten kregen ernstige infecties, die in enkele gevallen niet reageerden op een intensieve behandeling met antibiotica. Als bij deze patiënten lisinopril wordt gebruikt, wordt periodieke controle van de aantallen witte bloedcellen aanbevolen, en dienen de patiënten elk symptoom van een infectie te melden.

Etnische verschillen

Angiotensineconverterend enzymremmers veroorzaken vaker angio-oedeem bij negroïde patiënten dan bij niet-negroïde patiënten. Net als andere ACE-remmers kan lisinopril minder werkzaam zijn bij de bloeddrukverlaging bij negroïde dan bij niet-negroïde patiënten, mogelijk omdat een laag reninegehalte bij negroïde hypertensieve patiënten vaker voorkomt.

Hoest

Hoest is gemeld bij het gebruik van ACE-remmers. In het algemeen is de hoest niet-productief en persistent en verdwijnt deze na het stoppen van de behandeling. Door ACE-remmers veroorzaakte hoest dient als een onderdeel van de differentiële diagnose hoesten te worden beschouwd.

Lithium

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

Zwangerschap

Therapie met ACE-remmers moet niet gestart worden tijdens de zwangerschap. Patiënten die een zwangerschap plannen, moeten overgezet worden op een andere antihypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap, tenzij het voortzetten van de

ACE-remmertherapie 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).

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.

Choroidale effusie, acute myopie en secundair gesloten-kamerhoekglaucoom

Sulfonamide- of sulfonamidederivaten kunnen een idiosyncratische reactie veroorzaken die leidt tot choroidale effusie met gezichtsvelddefect, acute voorbijgaande myopie en gesloten-kamerhoekglaucoom. Symptomen zijn o.a. acute vermindering van de gezichtsscherpte of oogpijn; deze treden meestal binnen uren tot weken na de start van de behandeling met het geneesmiddel. Onbehandeld acuut gesloten-kamerhoekglaucoom kan leiden tot permanent gezichtsverlies. De primaire behandeling is het zo snel mogelijk staken van de hydrochloorthiazide. Onmiddellijke medische of chirurgische behandeling moet mogelijk overwogen worden als de intraoculaire druk niet onder controle gebracht kan worden. Risicofactoren voor het ontwikkelen van acuut gesloten-kamerhoekglaucoom zijn o.a. een voorgeschiedenis van allergie voor sulfonamide of penicilline.

Niet-melanome huidkanker

Er is een verhoogd risico op niet-melanome huidkanker (NMSC) [basaalcelcarcinoom (BCC) en plaveiselcelcarcinoom (SCC)] bij blootstelling aan een toenemende cumulatieve dosis hydrochloorthiazide (HCTZ) waargenomen bij twee epidemiologische onderzoeken op basis van het Deense Nationaal Kankerregister. De fotosensibiliserende werking van HCTZ zou kunnen werken als een mogelijk mechanisme voor NMSC.

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

Acute respiratoire toxiciteit

Er zijn zeer zeldzame ernstige gevallen van acute respiratoire toxiciteit, waaronder 'acute respiratory distress'-syndroom (ARDS), gemeld na inname van hydrochloorthiazide. Longoedeem ontwikkelt zich doorgaans binnen minuten tot uren na inname van hydrochloorthiazide. Bij aanvang omvatten de symptomen dyspneu, koorts, verslechtering van de longfunctie en hypotensie.

Als de diagnose ARDS wordt vermoed, dient de behandeling met Lisinopril/Hydrochloorthiazide Sandoz te worden gestaakt en een passende behandeling te worden gegeven. Hydrochloorthiazide mag niet worden toegediend aan patiënten bij wie eerder ARDS optrad na inname van hydrochloorthiazide.

Natrium

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen die het risico op angio-oedeem verhogen

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

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en NEP-remmers (bijv. racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus), vildagliptine of weefselplasminogeenactivator kan leiden tot een verhoogd risico op angio-oedeem (zie rubriek 4.4).

Lithium

Omkeerbare verhogingen van de serumlithiumconcentraties en toxiciteit zijn waargenomen tijdens gelijktijdig gebruik van lithium en ACE-remmers. Diuretica en ACE-remmers verminderen de renale klaring van lithium en veroorzaken daardoor een groot risico op lithiumintoxicatie.

Gelijktijdig gebruik van de combinatie van lisinopril en hydrochloorthiazide wordt daarom niet aangeraden. Als de combinatie noodzakelijk blijkt, dienen de lithiumserumconcentraties zorgvuldig gecontroleerd te worden.

Kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica en kaliumbevattende zoutvervangers en andere geneesmiddelen die de serumkaliumspiegels kunnen verhogen

Het verlies van kalium door thiazidediuretica wordt meestal verminderd door het kaliumsparende effect van lisinopril. Hoewel het serumkalium gewoonlijk binnen de normaal waarden blijft, kan hyperkaliëmie optreden bij sommige patiënten die met lisinopril/hydrochloorthiazide worden behandeld. Kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, triamteren of amiloride), kaliumsupplementen en kaliumbevattende zoutvervangers kunnen vooral bij patiënten met een gestoorde nierfunctie of diabetes mellitus, leiden tot een significante verhoging van het serumkalium. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van Lisinopril met andere geneesmiddelen die het serumkalium verhogen, zoals trimethoprim en co-trimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), omdat bekend is dat trimethoprim 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 (zie rubriek 4.4).

Torsades de pointes inducerende geneesmiddelen

In verband met het risico op hypokaliëmie moet voorzichtigheid betracht worden indien hydrochloorthiazide gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die torsades de pointes kunnen induceren, bijvoorbeeld sommige antiaritmica, sommige antipsychotica en andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij torsades de pointes kunnen induceren.

Tricyclische antidepressiva/antipsychotica/anaesthetica/barbituraten/alcohol

Gelijktijdige toediening van bepaalde anaesthetica, tricyclische antidepressiva en antipsychotica met ACE-remmers kan leiden tot verdere bloeddrukdaling (zie rubriek 4.4).

Hypotensie kan verergeren door gelijktijdige inname van alcohol, barbituraten of anesthetica met thiaziden.

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

Chronisch gebruik van NSAID's (waaronder selectieve COX-2 remmers) kan het antihypertensieve effect van ACE-remmers verlagen. NSAID's en ACE-remmers hebben mogelijk een additief effect op de verslechtering van de nierfunctie. Deze effecten zijn gewoonlijk omkeerbaar. In zeldzame gevallen kan acuut nierfalen voorkomen, vooral bij patiënten met een verminderde nierfunctie zoals ouderen of bij uitdroging.

Goud

Nitritoïde reacties (met symptomen van vasodilatatie, waaronder roodheid in het gezicht, misselijkheid, duizeligheid en hypotensie, die zeer ernstig kunnen zijn) zijn bij patiënten die met ACE-remmers werden behandeld, vaker gemeld na het toedienen van goudinjecties (bijvoorbeeld natriumaurothiomalaat).

Sympathicomimetica

Sympathicomimetica kunnen de antihypertensieve werking van ACE-remmers verminderen.

Pressor-aminen

Hydrochloorthiazide kan de arteriële respons op pressoraminen (bijv. noradrenaline) verminderen, maar niet voldoende om de effectiviteit van het pressormiddel voor therapeutisch gebruik uit te sluiten.

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

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).

Andere antihypertensieve geneesmiddelen

Gelijktijdig gebruik van deze geneesmiddelen kan de hypotensieve effecten van lisinopril/hydrochloorthiazide vergroten. Gelijktijdig gebruik van glyceryltrinitraat en andere nitraten, of andere vasodilatoren, kan de bloeddruk verder verlagen.

Antidiabetica

Er bestaan aanwijzingen uit epidemiologisch onderzoek dat gelijktijdige toediening van ACE-remmers en antidiabetica (insulines, orale hypoglycemische geneesmiddelen) kan leiden tot een versterkt glucoseverlagend effect, met als gevolg risico op hypoglykemie. Dit fenomeen leek vaker voor te komen gedurende de eerste weken van de combinatiebehandeling en bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Behandeling met een thiazidediureticum kan de glucosetolerantie

verminderen. Andere antidiabetica, waaronder de insulinebehoefte bij diabetespatiënten, kunnen verhoogd, verlaagd of ongewijzigd zijn.

Andere kaliuretische diuretica, amfotericine B (parenteraal), carbenoxolon, corticosteroïden, corticotropine (ACTH) of stimulerende laxantia

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

Calciumzouten/vitamine D

Verhoogde serumcalciumspiegels als gevolg van verminderde excretie kunnen voorkomen bij gelijktijdig gebruik met thiazidediuretica. Als calciumsupplementen of vitamine D moeten worden voorgeschreven, moeten de serumcalciumspiegels worden gecontroleerd en moet de dosis dienovereenkomstig worden aangepast.

Digitalisglycosiden

De door thiazidediuretica geïnduceerde hypokaliëmie kan het risico op toxiciteit van digitalisglycosiden verhogen (bijv. verhoogde ventriculaire prikkelbaarheid).

Colestyramine en colestipol

Deze kunnen de absorptie van hydrochloorthiazide doen afnemen of vertragen. Daarom dienen sulfonamide diuretica minimaal 1 uur voor of 4-6 uur na deze geneesmiddelen te worden ingenomen.

Niet-depolariserende spierrelaxantia (b.v. tubocurarinechloride)

De werking van deze geneesmiddelen kan door hydrochloorthiazide versterkt worden.

Sotalol

De door thiazidediuretica geïnduceerde hypokaliëmie kan het risico op door sotalol geïnduceerde aritmieën verhogen.

Diazoxide

Het hyperglykemische effect van diazoxide kan worden versterkt door thiaziden.

Amantadine

Thiaziden kunnen het risico op bijwerkingen veroorzaakt door amantadine verhogen.

Allopurinol

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

Ciclosporine

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en ciclosporine verhoogt het risico op hyperkaliëmie. Controle van de serumkaliumspiegel wordt aanbevolen.

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en ciclosporine verhoogt het risico op nierschade.

Gelijktijdig gebruik van thiaziden en ciclosporine kan het risico op hyperurikemie en complicaties van het jichttype verhogen.

Heparine

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

Lovastatine

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en lovastatine verhoogt het risico op hyperkaliëmie.

Cytostatica, immunosuppressiva, procaïnamide

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

Thiaziden kunnen de renale excretie van cytotoxische geneesmiddelen (bijv. cyclofosfamide, methotrexaat) verminderen en hun myelosuppressieve effecten versterken.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

ACE-remmers

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

Er kunnen geen duidelijke conclusies getrokken worden uit resultaten van epidemiologisch onderzoek naar de kans op teratogene effecten als gevolg van blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap; een kleine toename van het risico kan echter niet worden uitgesloten. Patiënten die een zwangerschap plannen, moeten overgezet worden op een andere antihypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap, tenzij het voortzetten van de ACE-remmertherapie 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, oligohydramnïe, vertraging van de 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 de zwangerschap, met name in het eerste trimester. Experimenteel onderzoek bij dieren is niet toereikend. Hydrochloorthiazide passeert de placenta. Op basis van het farmacologische werkingsmechanisme 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 het een 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 tijdens het geven van borstvoeding, wordt lisinopril/hydrochloorthiazide niet aanbevolen en genieten alternatieve behandelingen met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de borstvoedingsperiode de voorkeur, met name wanneer het gaat om het voeden van pasgeboren of te vroeg geboren kinderen.

Hydrochloorthiazide

Hydrochloorthiazide wordt in kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden. Hoge doses thiaziden kunnen door sterke diurese de melkproductie remmen. Het gebruik van lisinopril/hydrochloorthiazide tijdens het geven van borstvoeding wordt niet aanbevolen. Als lisinopril/hydrochloorthiazide gebruikt wordt tijdens de borstvoedingsperiode, wordt een zo laag mogelijke dosering aanbevolen.

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

Net als andere antihypertensiva kan de combinatie lisinopril/hydrochloorthiazide een licht tot matig effect hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Dit komt vooral voor bij het begin van de behandeling of bij het veranderen van de dosering en ook wanneer het in combinatie wordt gebruikt met alcohol, maar deze effecten hangen af van de gevoeligheid van de persoon. Bij verkeersdeelname of het gebruik van machines dient er rekening mee gehouden te worden dat soms duizeligheid en vermoeidheid kunnen optreden.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen en gerapporteerd tijdens behandeling met lisinopril en/of hydrochloorthiazide met de volgende frequenties: Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan niet geschat worden op basis van de beschikbare gegevens).

De meest gerapporteerde bijwerkingen zijn hoesten, duizeligheid, hypotensie en hoofdpijn; deze komen voor bij 1 tot 10% van de behandelde patiënten. In klinische studies waren de bijwerkingen gewoonlijk licht en van voorbijgaande aard, en in de meeste gevallen hoefde de behandeling niet gestaakt te worden.

Lisinopril:

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zelden	Afname van hemoglobine, afname van hematocriet
Zeer zelden	Beenmergdepressie, anemie, trombocytopenie, leukopenie, neutropenie, agranulocytose (zie rubriek 4.4), hemolytische anemie, lymfadenopathie, auto-immuunziekte
Immuunsysteemaandoeningen	

Niet bekend	Anafylactische/anafylactoïde reactie
Endocriene aandoeningen	
Zelden	Syndroom van onjuiste uitscheiding van antidiuretisch hormoon (SIADH)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer zelden	Hypoglykemie
Psychische stoornissen	
Soms	Stemmingswisselingen, depressieve symptomen, hallucinaties
Zelden	Mentale verwarring
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak	Duizeligheid, hoofdpijn, syncope
Soms	Paresthesie, vertigo, smaakstoornis, slaapstoornis
Zelden	Olfactorische stoornis
Hartaandoeningen	
Soms	Myocardinfarct of cerebrovasculair accident, mogelijk als gevolg van excessieve hypotensie bij risicopatiënten (zie rubriek 4.4), palpitaties, tachycardie, syndroom van Raynaud
Bloedvataandoeningen	
Vaak	Orthostatische effecten (inclusief orthostatische hypotensie)
Zelden	Het syndroom van Raynaud
Niet bekend	Blozen
Ademhalings-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Vaak	Hoest (zie rubriek 4.4)
Soms	Rhinitis
Zeer zelden	Bronchospasme, sinusitis, allergische alveolitis/eosinofiele pneumonie
Maagdarmstelselaandoeningen	
Vaak	Diarree, braken
Soms	Misselijkheid, abdominale pijn en indigestie
Zelden	Droge mond
Zeer zelden	Pancreatitis, intestinaal angio-oedeem
Lever- en galaandoeningen	
Soms	Verhoogde leverenzymen en bilirubine
Zeer zelden	Hepatitis – hepatocellulair of cholestatisch, geelzucht en leverfalen (zie rubriek 4.4)*
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zelden	Overgevoeligheid/angio-oedeem: angio-oedeem van het gezicht, de extremiteiten, lippen, tong, glottis en/of larynx (zie rubriek 4.4), huiduitslag, jeuk, urticaria, alopecia, psoriasis
Zeer zelden	Diaforese, pemphigus, toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnson-syndroom, erythema multiforme, cutaan pseudolymfoom**
Nier- en urinewegaandoeningen	
Vaak	Nierfunctiestoornis

Zelden	Uremie, acuut nierfalen
Zeer zelden	Oligurie/anurie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Soms	Impotentie
Zelden	Gynaecomastie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Soms	Asthenie, vermoeidheid
Onderzoeken	
Soms	Stijging van bloedureum en serumcreatinine, hyperkaliëmie
Zelden	Hyponatriëmie

* Er is zeer zelden gemeld dat bij sommige patiënten de ongewenste ontwikkeling van hepatitis verder doorzetten tot leverfalen. Patiënten die de combinatie lisinopril/hydrochloorthiazide gebruiken en die geelzucht of een duidelijke verhoging van de leverenzymen ontwikkelen, moeten stoppen met lisinopril/hydrochloorthiazide en een gepaste medische follow-up krijgen.

** Een symptomencomplex is gemeld dat een of meer van de volgende symptomen kan omvatten: koorts, vasculitis, myalgie, artralgie/artritis, positieve antinucleaire antilichamen (ANA), verhoogde erythrocytensedimentatiesnelheid (ESR), eosinofilie en leukocytose, rash, fotosensibiliteit of andere dermatologische verschijnselen.

Hydrochloorthiazide:

Infecties en parasitaire aandoeningen	Niet bekend	Sialadenitis
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Niet bekend	Niet-melanome huidkanker (basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Niet bekend	Leukopenie, neutropenie/agranulocytose, trombocytopenie, aplastische anemie, hemolytische anemie, beenmergdepressie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Niet bekend	Anorexia, hyperglykemie, glucosurie, hyperurikemie, elektrolytenonbalans (waaronder hyponatriëmie, hypokaliëmie, hypochloremische alkalose en hypomagnesiëmie), stijging van cholesterol en triglyceriden, jicht
Psychische stoornissen	Niet bekend	Rusteloosheid, depressie, slaapstoornissen
Zenuwstelselaandoeningen	Niet bekend	Verlies van eetlust, paresthesie, licht gevoel in het hoofd
Oogaandoeningen	Niet bekend	Xanthopsie, voorbijgaand wazig zicht, choroidale effusie, acute myopie en acute gesloten-kamerhoekglaucoom
Oor- en evenwichtsaandoeningen	Niet bekend	Vertigo
Hartaandoeningen	Niet bekend	Posturale hypotensie
Bloedvataandoeningen	Niet bekend	Necrotiserende angiitis (vasculitis, cutane vasculitis)
Ademhalingsstelsel-, borstkas-	Niet bekend	Respiratoire distress (waaronder pneumonie)

en mediastinumaandoeningen		en longoedeem)
	Zeer zelden	Acute respiratory distress-syndroom (ARDS) (zie rubriek 4.4)
Maagdarmsstelselaandoeningen	Niet bekend	Maagirritatie, diarree, constipatie, pancreatitis
Lever- en galaandoeningen	Niet bekend	Geelzucht (intrahepatische cholestatische geelzucht)
Huid- en onderhuidaandoeningen	Niet bekend	Fotosensibiliteitsreacties, huiduitslag, cutane lupus erythematosus, systemische lupus erythematosus, cutane lupus erythematosus-achtige reacties, reactivering van cutane lupus erythematosus, urticaria, anafylactische reacties, toxische epidermale necrolyse
Skeletspierstelsel en bindweefselaandoeningen	Niet bekend	Spierspasme, spierzwakte
Nier- en urinewegaandoeningen	Niet bekend	Nierfunctiestoornis, interstitiële nefritis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Niet bekend	Koorts, zwakte

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens bekend met betrekking tot overdosering in mensen. Symptomen die samen kunnen hangen met een overdosering met ACE-remmers zijn hypotensie, circulatoire shock, verstoring van de elektrolytenbalans, nierfalen, hyperventilatie, tachycardie, palpitaties, bradycardie, duizeligheid, angst en hoest.

De aanbevolen behandeling van een overdosering bestaat uit het toedienen van een fysiologische zoutoplossing 9 mg/ml (0.9%) via een intraveneus infuus. Indien hypotensie optreedt, dient de patiënt in een liggende positie geplaatst te worden. Indien beschikbaar kan behandeling met angiotensine II infusie en/of intraveneuze catecholamines overwogen worden. Indien de overdosering recent heeft plaatsgevonden, neem dan maatregelen die erop gericht zijn om lisinopril te elimineren (b.v. emese, maagspoeling, toediening van absorbentia en natriumsulfaat). Lisinopril kan uit de lichaamscirculatie verwijderd worden middels hemodialyse (zie rubriek 4.4). Het gebruik van een pacemaker wordt aanbevolen voor therapieresistente bradycardie. Vitale functies, serumelektrolyten en creatininespiegels dienen frequent gecontroleerd te worden.

Additionele symptomen van een overdosering met hydrochloorthiazide zijn toegenomen diurese, depressie van het bewustzijn (waaronder coma), convulsies, parese, hartritmestoornissen en nierfalen.

Bradycardie of uitgebreide vagale reacties moeten behandeld worden door het toedienen van atropine.

Als ook digitalis is toegediend, kan hypokaliëmie hartritmestoornissen accentueren.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: ACE-remmers met diuretica
ATC-code: C09B A03

Lisinopril/Hydrochloorthiazide Sandoz 20/12,5 bestaat uit een combinatie van lisinopril, een remmer van angiotensineconverterend enzym (ACE), en hydrochloorthiazide, een thiazide diureticum. De twee componenten vertonen een complementair werkingsmechanisme, met als resultaat een additief antihypertensief effect.

Lisinopril

Werkingsmechanisme

Lisinopril is een peptidyldipeptidaseremmer. Het remt het angiotensineconverterend enzym (ACE), dat de omzetting van angiotensine I naar het vasoconstrictor peptide angiotensine II katalyseert. Angiotensine II stimuleert tevens de aldosteronsecretie in de bijnierschors. Remming van ACE resulteert in verlaagde concentraties van angiotensine II in het plasma, wat leidt tot een verlaagde vasoconstrictieve werking en een verminderde aldosteronsecretie. Het laatste kan resulteren in een verhoging van de serumkaliumconcentratie.

Farmacodynamische effecten

Hoewel het antihypertensieve effect van lisinopril voornamelijk het gevolg is van suppressie van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, is aangetoond dat lisinopril tevens een antihypertensief effect heeft bij patiënten met laag-renine hypertensie. ACE is identiek aan kininase II, een enzym dat bradykinine afbreekt. Bradykinine is een potentieel vasodepressief peptide, en het is vooralsnog onduidelijk welke rol de verhoogde concentraties spelen bij het therapeutische effect van lisinopril.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In twee grote, gerandomiseerde, gecontroleerde trials (ONTARGET - ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial en VA NEPHRON-D - The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) is het gebruik van de combinatie van een ACE-remmer met een angiotensine II-receptorantagonist onderzocht.

ONTARGET was een studie bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculair of cerebrovasculair lijden, of diabetes mellitus type 2 in combinatie met tekenen van eind-orgaanschade. VA NEPHRON-D was een studie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en diabetische nefropathie.

In deze studies werd geen relevant positief effect op de nierfunctie en/of cardiovasculaire uitkomsten en de mortaliteit gevonden, terwijl een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acute

nierbeschadiging en/of hypotensie werd gezien in vergelijking met monotherapie. Gezien hun overeenkomstige farmacodynamische eigenschappen zijn deze uitkomsten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten. ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen daarom niet gelijktijdig te worden ingenomen bij patiënten met diabetische nefropathie.

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

Hydrochloorthiazide

Werkingsmechanisme

Hydrochloorthiazide is een diureticum en een antihypertensief geneesmiddel. Hydrochloorthiazide onderdrukt de renale reabsorptie van elektrolyten in de renale distale tubuli en verhoogt de excretie van natrium en chloride in ongeveer equivalente hoeveelheden. De excretie van natrium kan worden gevolgd door verlies van kalium en natriumwaterstofcarbonaat. De wijze waarop het antihypertensieve effect van thiazidediuretica tot stand komt, is onbekend.

Farmacodynamische effecten

Thiazidediuretica beïnvloeden over het algemeen een normale bloeddruk niet.

Gelijktijdig gebruik met andere antihypertensiva kan leiden tot een additieve verlaging van de bloeddruk.

Lisinopril kan het kaliumverlagende effect van hydrochloorthiazide afzwakken.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

De combinatietablet is bio-equivalent aan gelijktijdige toediening van de afzonderlijk werkzame componenten.

Absorptie

Lisinopril: 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.

Hydrochloorthiazide: Het diuretische effect treedt op binnen 2 uur. Het maximale effect wordt na 4 uur bereikt. Het klinisch adequate diuretische effect houdt 6-12 uur aan.

Distributie

Eiwitbinding: Lisinopril bindt niet aan plasmaproteïnen behalve ACE. Het verminderde verdelingsvolume bij ouderen kan leiden tot een hogere plasmaconcentratie dan bij jongere patiënten.

Biotransformatie/eliminatie

Beide actieve componenten worden onveranderd via de nieren uitgescheiden. Ongeveer 60% van een oraal ingenomen dosis hydrochloorthiazide wordt binnen 24 uur uitgescheiden.

Halfwaardetijd: Lisinopril: Bij meervoudige doses 12 uur. Hydrochloorthiazide: 5½-15 uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische data tonen geen speciaal gevaar voor mensen aan, gebaseerd op conventionele studies naar veiligheidsfarmacologie, herhaalde-dosistoxiciteit, genotoxiciteit en carcinogeniteit.

Uit dierstudies is gebleken dat ACE-remmers bijwerkingen kunnen veroorzaken tijdens de late foetale ontwikkeling, wat kan resulteren in de dood van de foetus en congenitale afwijkingen, met name van de schedel. Fetotoxiciteit, intra-uteriene groeivertraging en ductus arteriosus persistens zijn eveneens gemeld. Deze ontwikkelingsafwijkingen worden waarschijnlijk deels veroorzaakt door een directe activiteit van de ACE-remmer op het renine-angiotensinesysteem van de foetus en deels door de ischemie als gevolg van de maternale hypotensie en afname van de foetoplacentale bloedstroom en van de zuurstof- en nutriëntentoevoer naar de foetus.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen:

Mannitol
Calciumwaterstoffosfaatdihydraat
Gepregelatineerd maïszetmeel
Croscarmellose natrium
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC/aluminium blisterverpakkingen.
PP tablettencontainer met LDPE stop en droogmiddel.

Verpakkingsgrootten:

Blisterverpakkingen:

10, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100, 50x1 (geperforeerde EAV blisterverpakkingen), 100x1 (geperforeerde EAV blisterverpakkingen) en 500x1 (geperforeerde EAV blisterverpakkingen) tabletten.

PP tablettencontainer:

100 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sandoz B.V.
Hospitaaldreef 29
1315 RC Almere
Nederland

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

RVG 29673

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 april 2004
Datum van laatste verlenging: 2 april 2008

10. DATUM VAN DE HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 8 februari 2024