

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Lisinopril/Hydrochloorthiazide CF 20/12,5 mg, tabletten	NL/H/0454/002 RVG 29994	
lisinopril 20 mg en hydrochloorthiazide 12,5 mg per tablet		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 1 van 21

Samenvatting van de productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Lisinopril/Hydrochloorthiazide CF 20/12,5 mg, tabletten; één tablet bevat: Lisinoprildihydraat overeenkomend met 20 mg lisinopril enhydrochloorthiazide 12,5 mg

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Witte, ronde, biconvexe tabletten met breukgleuf en aan één zijde voorzien van de inscriptie "C 20".

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie.

Lisinopril/Hydrochloorthiazide CF met vaste doseringscombinatie (20 mg lisinopril en 12,5 mg hydrochloorthiazide) wordt gebruikt bij patiënten waarbij de bloeddruk niet afdoende wordt gecontroleerd door lisinopril alleen (of hydrochloorthiazide alleen).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De keuze van een geschikte antihypertensieve dosis lisinopril en hydrochloorthiazide zal afhangen van de klinische beoordeling van de patiënt.

Lisinopril/Hydrochloorthiazide CF dient eenmaal daags ingenomen te worden. De tabletten moeten elke dag op grofweg hetzelfde tijdstip ingenomen worden.

De toediening van de vaste dosiscombinatie lisinopril en hydrochloorthiazide wordt over het algemeen aanbevolen na doseringstitratie van de afzonderlijke componenten.

Indien klinisch verantwoord kan een directe overstap van monotherapie naar een vaste dosiscombinatie overwogen worden.

20 mg/12,5 mg tabletten kunnen toegediend worden bij patiënten waarbij de bloeddruk niet afdoende wordt gecontroleerd door 20 mg lisinopril alleen.

Een maximum dagelijkse dosering van 40 mg lisinopril/25 mg hydrochloorthiazide dient niet overschreden te worden.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-05	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 13.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Lisinopril/Hydrochloorthiazide CF 20/12,5 mg, tabletten	NL/H/0454/002 RVG 29994	
lisinopril 20 mg en hydrochloorthiazide 12,5 mg per tablet		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 2 van 21

Voorgaande diuretische therapie

De diuretische therapie dient twee tot drie dagen voordat aangevangen wordt met de behandeling met Lisinopril/Hydrochloorthiazide CF, gestaakt te worden. Indien dit niet mogelijk is dient de behandeling gestart te worden met lisinopril alleen, in een dosis van 5 mg.

Nierfunctiestoornissen

De combinatie lisinopril/hydrochloorthiazide is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring < 30 ml/min). Bij patiënten met een creatinineklaring tussen 30 en 80 ml/min mag de combinatie alleen gebruikt worden na titratie van de individuele componenten.

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

Ouderen

Klinische studies van de combinatie lisinopril en hydrochloorthiazide hebben niet aangetoond dat leeftijd is gerelateerd met enige verandering in de werkzaamheid of tolerantie. Zie de bovenstaande rubriek over “Nierfunctiestoornissen”.

Pediatrische patiënten

Veiligheid en werkzaamheid van Lisinopril/Hydrochloorthiazide CF zijn niet vastgesteld bij kinderen.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor lisinopril, voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor andere angiotensine convertende enzyme (ACE) remmers
- Overgevoeligheid voor hydrochloorthiazide of andere sulfonamidederivaten
- Voorgeschiedenis van angio-oedeem als gevolg van behandeling met een ACE-remmer in het verleden
- Erfelijke of idiopathisch angio-oedeem
- Ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min)
- Anurie
- Ernstige leverfunctiestoornis
- Het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6)
- Het gelijktijdig gebruik van Lisinopril/Hydrochloorthiazide CF met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.5 en 5.1)
- Gelijktijdig gebruik met sacubitril/valsartan. De behandeling met lisinopril mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie ook rubriek 4.4 en 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Symptomatische hypotensie

Symptomatische hypotensie kan soms voorkomen na de eerste dosis lisinopril/hydrochloorthiazide en wordt zelden waargenomen bij patiënten met ongecompliceerde hypertensie. Bij hypertensieve

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-05	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 13.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Lisinopril/Hydrochloorthiazide CF 20/12,5 mg, tabletten	NL/H/0454/002 RVG 29994	
lisinopril 20 mg en hydrochloorthiazide 12,5 mg per tablet		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 3 van 21

patiënten die lisinopril toegediend krijgen treedt hypotensie eerder op bij aanwezigheid van vocht- of elektrolyten onbalans, zoals volumedepletie, hyponatriëmie, hypochloremische alkalose, hypomagnesiëmie of hypokaliëmie, wat voor kan komen als gevolg van diuretische therapie, zoutarm dieet, dialyse, diarree of braken, elektrolyten onbalans zoals hyponatriëmie, hypochloremische alkalose of indien sprake is van ernstige renine-afhankelijke hypertensie (zie rubrieken 4.5 en 4.8). Regelmatige bepaling van de serum elektrolyten dient bij dergelijke patiënten met passende tussenpozen plaats te vinden. Bij patiënten met hartfalen, met of zonder gerelateerde nierinsufficiëntie, is symptomatische hypotensie waargenomen. De kans hierop is het grootst bij patiënten met een ernstigere mate van hartfalen, wat zich uit in het gebruik van hoge doses lisdiuretica, hyponatriëmie of functionele nierfunctiestoornissen. Patiënten met een verhoogd risico op symptomatische hypotensie dienen bij aanvang van de behandeling en bij dosisaanpassingen nauwkeurig gecontroleerd te worden. Dit geldt ook voor patiënten met een ischemische hartziekte of een cerebrovasculaire ziekte, bij wie een grote bloeddrukdaling zou kunnen leiden tot een myocardinfarct of een cerebrovasculair accident.

Indien hypotensie optreedt dient de patiënt in een liggende positie geplaatst te worden en, indien nodig, dient intraveneuze infusie van een normale zoutoplossing plaats te vinden. Een tijdelijke hypotensieve reactie is geen contra-indicatie voor het geven van volgende doses. Na herstel van het effectieve bloedvolume en de bloeddruk, is herintroductie van de therapie met een gereduceerde dosis mogelijk; of één van de afzonderlijke componenten kan op passende wijze separaat 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 noodzakelijk zijn.

Aorta- en mitraalklepstenose / hypertrofische cardiomyopathie

Lisinopril dient, net zoals andere ACE-remmers, met voorzichtigheid gegeven te worden aan patiënten met mitraalklepstenose en obstructie in de uitgang van het linkerventrikel, zoals aortastenose of hypertrofische cardiomyopathie.

Nierfunctiestoornissen

Thiaziden zijn mogelijk geen geschikte diuretica voor gebruik bij patiënten met een verminderde nierfunctie en zijn niet effectief bij een creatinine klaring van 30 ml/min of lager (correspondeert met matige tot ernstige nierinsufficiëntie).

Lisinopril/hydrochloorthiazide dient niet te worden toegediend aan patiënten met nierinsufficiëntie (creatinine klaring lager dan of gelijk aan 80 ml/min), totdat titratie van de individuele componenten heeft aangetoond dat de dosis aanwezig in de combinatietablet nodig is.

Bij patiënten met hartfalen kan hypotensie die optreedt na aanvang van de behandeling met ACE-remmers leiden tot enige verdere verslechtering van de nierfunctie. Acut nierfalen, over het algemeen reversibel, is gerapporteerd in dit soort situaties.

Bij sommige patiënten met bilaterale nierarteriestenose of met een stenose van de arterie van een solitaire nier, die behandeld zijn met angiotensine-converting enzyme remmers zijn toenames in bloedureum en serumcreatinine waargenomen, die over het algemeen reversibel waren na stopzetting van de therapie. De kans hierop is in het bijzonder groot bij patiënten met nierinsufficiëntie. Indien tevens sprake is van renovasculaire hypertensie bestaat een verhoogde kans op ernstige hypotensie en nierinsufficiëntie. Bij deze patiënten dient de behandeling aangevangen te worden onder strikte

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-05	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 13.0	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Lisinopril/Hydrochloorthiazide CF 20/12,5 mg, tabletten	NL/H/0454/002 RVG 29994	
lisinopril 20 mg en hydrochloorthiazide 12,5 mg per tablet		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 4 van 21

medische supervisie met lage doses en voorzichtige dosistitratie. Omdat behandeling met diuretica bij kan dragen aan het bovenstaande dient de behandeling hiermee stopgezet te worden en dient de nierfunctie in de gaten gehouden te worden gedurende de eerste weken van de behandeling met lisinopril.

Bij sommige hypertensieve patiënten zonder duidelijk aanwezige preëxistente renovasculaire aandoeningen zijn toenames in bloedureum en serumcreatinine opgetreden die over het algemeen klein en tijdelijk waren, in het bijzonder indien lisinopril gelijktijdig met een diureticum werd gegeven. De kans hierop is groter bij patiënten met preëxistente verminderde nierfunctie. Het kan noodzakelijk zijn om de dosering te verlagen of de behandeling te staken van het diureticum en/of dat van lisinopril.

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

Voorgaande diuretische therapie

De diuretische therapie dient twee tot drie dagen voordat aangevangen wordt met de behandeling met lisinopril/hydrochloorthiazide gestaakt te worden. Indien dit niet mogelijk is, dient de behandeling gestart te worden met lisinopril alleen, in een dosis van 5 mg.

Patiënten met een niertransplantatie

Daar er geen ervaring bestaat met het gebruik van lisinopril bij patiënten die recentelijk een niertransplantatie hebben ondergaan, wordt toediening van lisinopril bij deze patiënten niet aanbevolen.

Anafylactische reacties bij hemodialysepatiënten

Het gebruik van lisinopril/hydrochloorthiazide is niet geïndiceerd bij patiënten die dialyse nodig hebben vanwege nierfalen. Bij patiënten die bepaalde hemodialyseprocedures ondergingen (bijvoorbeeld met high-flux membranen AN 69 en gedurende low-density lipoprotein (LDL) aferese met dextraansulfaat) en die gelijktijdig behandeld worden met een ACE-remmer zijn anafylactische reacties gemeld. Bij deze patiënten dient men te overwegen om een ander type dialysemembraan te gebruiken of een ander soort antihypertensivum toe te dienen.

Anafylactoïde reacties tijdens low-density lipoprotein (LDL) aferese

In zeldzame gevallen zijn levensbedreigende anafylactoïde reacties opgetreden bij patiënten die ACE-remmers gebruikten tijdens low-density lipoprotein (LDL) aferese met dextraansulfaat. Deze reacties werden voorkomen door de ACE-remmer behandeling tijdelijk te stoppen voordat begonnen werd met iedere aferese-sessie.

Leveraandoeningen

Thiaziden dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met verminderde leverfunctie of progressieve leverziekten, omdat minimale veranderingen in vocht- of elektrolytenbalans het ontstaan van hepatisch coma in de hand kan werken (zie rubriek 4.3). In zeldzame gevallen zijn ACE-remmers in verband gebracht met een syndroom dat begint met cholestatische icterus en zich ontwikkelt tot fulminante hepatische necrose en (soms) de dood. Het mechanisme verantwoordelijk voor dit syndroom is niet bekend. Patiënten die lisinopril/hydrochloorthiazide toegediend krijgen en

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-05	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 13.0	Approved MEB
----------------------------------	---------------	---------------	---------------------	-----------	--------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Lisinopril/Hydrochloorthiazide CF 20/12,5 mg, tabletten	NL/H/0454/002 RVG 29994	
lisinopril 20 mg en hydrochloorthiazide 12,5 mg per tablet		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 5 van 21

geelzucht of uitgesproken verhogingen van leverenzymen ontwikkelen dienen te stoppen met het gebruik van lisinopril/hydrochloorthiazide en de juiste medische vervolgbehandeling te ontvangen.

Chirurgie/Anesthesie

Bij patiënten die een grote operatie ondergaan of tijdens narcose met middelen die hypotensie veroorzaken kan lisinopril de vorming van angiotensine II blokkeren die secundair is aan compensatoire afgifte van renine. Indien hypotensie optreedt waarvan verondersteld wordt dat die het gevolg is van dit mechanisme, kan die gecorrigeerd worden door volumevergroting.

Metabole en endocriene effecten

Bij diabetespatiënten die worden behandeld met orale hypoglycemische middelen of insuline, dient glycemiecontrole nauwkeurig te worden uitgevoerd gedurende de eerste maand van de behandeling met een ACE-remmer (zie rubriek 4.5). Thiazide therapie kan de glucosetolerantie verminderen. Dosisaanpassing van antidiabetica, waaronder insuline, kan nodig zijn. Latente diabetes mellitus kan manifest worden tijdens thiazide therapie.

Toename van cholesterol en triglyceridespiegels zijn mogelijk geassocieerd met thiazidediuretica therapie. Thiazidetherapie kan het optreden van hyperurikemie en/of jicht in de hand werken bij bepaalde patiënten. Lisinopril kan echter de hoeveelheid urinezuur in de urine verhogen en daarmee het hyperuremische effect van hydrochloorthiazide verminderen.

Verstoring van de elektrolytenbalans

Zoals geldt voor elke patiënt die met diuretica wordt behandeld, dient periodieke bepaling van serumelektrolyten met gepaste intervallen te worden uitgevoerd.

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

Hoewel hypokaliëmie zich kan ontwikkelen door het gebruik van thiazidediuretica, kan gelijktijdig gebruik van lisinopril door diuretica-geïnduceerde hypokaliëmie doen afnemen. De kans op hypokaliëmie is het grootst bij patiënten met levercirrose, bij patiënten die een snelle diurese hebben, bij patiënten die een inadequate orale inname van elektrolyten hebben en bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met corticosteroiden of ACTH (zie rubriek 4.5).

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

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

Serumkalium

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

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-05	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 13.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Lisinopril/Hydrochloorthiazide CF 20/12,5 mg, tabletten	NL/H/0454/002 RVG 29994	
lisinopril 20 mg en hydrochloorthiazide 12,5 mg per tablet		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 6 van 21

trimoxazol – ook bekend als trimethoprim/sulfamethoxazol) of, in het bijzonder, aldosteronantagonisten of angiotensinereceptorblokkers gebruiken. Kaliumsparende diuretica en angiotensinereceptorblokkers dienen met voorzichtigheid toegepast te worden bij patiënten die ACE-remmers gebruiken, waarbij de serumkaliumspiegels en de nierfunctie gemonitord moeten worden (zie rubriek 4.5).

Patiënten met diabetes

Bij 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

Soms is angio-oedeem in het gezicht, de ledematen, lippen, tong, glottis en/of strottenhoofd gemeld bij patiënten die met angiotensine-converting enzyme remmers, inclusief lisinopril, werden behandeld. Dit kan op elk moment gedurende de behandeling optreden. In zulke gevallen dient het gebruik van lisinopril onmiddellijk te worden gestaakt, dienen geschikte maatregelen genomen te worden en dient de patiënt zolang onder adequaat toezicht te worden gehouden totdat men er zeker van is dat de symptomen volledig zijn verdwenen. Zelfs in die gevallen waarbij enkel zwelling van de tong optreedt, zonder negatieve effecten op de ademhaling, kan het nodig zijn patiënten gedurende langere tijd te observeren omdat behandeling met antihistamines en corticosteroïden niet afdoende kan zijn.

Zeer zelden zijn fatale gevallen gemeld ten gevolge van angio-oedeem in relatie met oedeem van het strottenhoofd of oedeem van de tong. Bij patiënten met betrokkenheid van de tong, glottis of strottenhoofd is het zeer wel mogelijk dat luchtwegobstructies optreden, in het bijzonder bij patiënten die in het verleden een operatie aan de luchtwegen hebben ondergaan. Indien dit het geval is dient onmiddellijk eerste-hulp behandeling plaats te vinden. Deze kan bestaan uit toediening van adrenaline en/of het openhouden van de luchtwegen. De patiënt dient onder direct medisch toezicht te blijven totdat de symptomen volledig en blijvend zijn verdwenen.

Angiotensine-converting enzyme remmers veroorzaken een hogere incidentie van angio-oedeem in negroïde patiënten dan in niet-negroïde patiënten.

Patiënten met angio-oedeem in de anamnese die niet is gerelateerd aan toediening van een ACE-remmer hebben mogelijk een hoger risico op het ontwikkelen van angio-oedeem tijdens het gebruik van een ACE-remmer (zie rubriek 4.3).

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

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

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-05	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 13.0	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Lisinopril/Hydrochloorthiazide CF 20/12,5 mg, tabletten	NL/H/0454/002 RVG 29994	
lisinopril 20 mg en hydrochloorthiazide 12,5 mg per tablet		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 7 van 21

Bij patiënten met of zonder een voorgeschiedenis van allergie of bronchiale astma, die worden behandeld met thiaziden, kunnen overgevoeligheidsreacties optreden. Exacerbatie of activatie van systemische lupus erythematosus werd gerapporteerd bij het gebruik van thiaziden.

Desensibilisatie

Patiënten die ACE-remmers toegediend kregen tijdens een desensibilisatiekuur (bijvoorbeeld hymenoptera gif) hebben anafylactoïde reacties ondergaan. In dezelfde patiënten werden deze reacties voorkomen door ACE-remmers tijdelijk te onthouden, maar keerden deze terug na onopzettelijke hervatting van de toediening van het geneesmiddel.

Neutropenie/agranulocytose

Neutropenie/agranulocytose, trombocytopenie en anemie zijn gerapporteerd bij patiënten die ACE-remmers toegediend kregen. Bij patiënten met een normale nierfunctie die geen andere complicaties hebben treedt zelden neutropenie op. Neutropenie en agranulocytose zijn reversibel na stopzetting van de behandeling met de ACE-remmer. Lisinopril dient met extreme voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met collageen vasculaire ziektes, patiënten die therapie met immunosuppressiva ontvangen, patiënten die behandeld worden met allopurinol of procaïnamide, en bij patiënten met een combinatie van deze complicerende factoren, in het bijzonder indien sprake is van preëxistente nierinsufficiëntie. Sommige van deze patiënten ontwikkelden ernstige infecties, die in enkele gevallen niet reageerden op intensieve behandeling met antibiotica. Indien lisinopril wordt gebruikt bij dit soort patiënten wordt geadviseerd om periodiek het aantal witte bloedcellen te controleren en dienen patiënten geïnstrueerd te worden om ieder symptoom dat duidt op een infectie te melden. De vaste dosiscombinatie van lisinopril en hydrochloorthiazide dient te worden stopgezet wanneer neutropenie (minder dan 1000 neutrofielen per mm³) is vastgesteld of wordt vermoed.

Ras

Angiotensine-converting enzyme remmers veroorzaken een hogere incidentie van angio-oedeem in negroïde patiënten dan in niet-negroïde patiënten.

Net zoals het geval is met andere ACE-remmers, kan lisinopril minder effectief zijn in zijn bloeddrukverlagende werking bij negroïde patiënten dan bij niet-negroïde patiënten, mogelijk vanwege een hogere incidentie van personen met een lage reninespiegel in de populatie van negroïde hypertensieven.

Hoest

Hoest is gemeld bij het gebruik van ACE-remmers. Kenmerkend is een niet-productieve, persisterende hoest die verdwijnt na discontinuering van de therapie. Door ACE-remmers geïnduceerde hoest dient te worden beschouwd als onderdeel van de differentiaaldiagnose bij hoest.

Lithium

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

Zwangerschap en lactatie

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 rubrieken 4.3 en 4.6).

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-05	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 13.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Lisinopril/Hydrochloorthiazide CF 20/12,5 mg, tabletten	NL/H/0454/002 RVG 29994	
lisinopril 20 mg en hydrochloorthiazide 12,5 mg per tablet		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 8 van 21

Het gebruik van lisinopril/hydrochloorthiazide wordt niet aanbevolen tijdens het geven van borstvoeding.

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

Er is bewijs dat bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) toeneemt. Dubbele blokkade van RAAS door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren wordt daarom niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Als behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen onder supervisie van een specialist plaatsvinden en moeten de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd.

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

Niet-melanome huidkanker

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

Patiënten die HCT 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 HCT bij patiënten die eerder NMSC hebben gehad moet mogelijk ook worden heroverwogen (zie ook rubriek 4.8).

Choroïdale effusie, acute myopie en secundair nauwe-kamerhoekglaucoom:

Sulfonamiden of sulfonamidederivaten kunnen een idiosyncratische reactie veroorzaken die leidt tot choroïdale effusie met gezichtsvelddefect, voorbijgaande myopie en acuut nauwe-kamerhoekglaucoom.

Symptomen omvatten acute aanval van afgenomen visuele scherpte of oculaire pijn, meestal optredend binnen uren tot weken na de start van de inname van dit middel. Onbehandeld acuut nauwe-kamerhoekglaucoom kan tot permanent verlies van het gezichtsvermogen leiden. De primaire behandeling is het zo snel mogelijk staken van de behandeling met het middel. Overwogen dient te worden of snelle medische of chirurgische behandeling nodig is als de intraoculaire druk niet onder controle is. Een van de risicofactoren voor het ontwikkelen van acuut nauwe-kamerhoekglaucoom kan zijn een voorgeschiedenis van sulfonamide- of penicilline-allergie.

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 CF te worden gestaakt en

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-05	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 13.0	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Lisinopril/Hydrochloorthiazide CF 20/12,5 mg, tabletten	NL/H/0454/002 RVG 29994	
lisinopril 20 mg en hydrochloorthiazide 12,5 mg per tablet		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 9 van 21

een passende behandeling te worden gegeven. Hydrochloorthiazide mag niet worden toegediend aan patiënten bij wie eerder ARDS optrad na inname van hydrochloorthiazide.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Duale blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem

De gegevens uit klinische studies laten zien dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) bij het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten en aliskiren, in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, syncope, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel geneesmiddel dat op het RAAS werkt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1). Houd de bloeddruk, nierfunctie en elektrolyten nauwkeurig in de gaten bij patiënten die lisinopril en andere stoffen gebruiken die effect hebben op het RAAS. Geef aliskiren niet gelijktijdig met lisinopril in patiënten met diabetes. Vermijd het gebruik van aliskiren met lisinopril in patiënten met een verminderde nierfunctie (GFR < 60 ml/min/1,73m²) (zie rubriek 4.3).

Lithium

Reversibele toename van het serum lithiumgehalte en -toxiciteit zijn gemeld tijdens het gelijktijdig gebruik van lithium en ACE-remmers. Gelijktijdig gebruik van thiazidediuretica kan het risico op lithiumtoxiciteit verhogen, en het reeds verhoogde risico op lithiumtoxiciteit met ACE-remmers vergroten. Het gebruik van lisinopril met lithium wordt niet aanbevolen, maar indien de combinatie noodzakelijk is, dient de serumlithiumspiegel nauwgezet gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).

Diuretica

Indien een diureticum wordt toegevoegd aan de behandeling van een patiënt die lisinopril gebruikt is het antihypertensieve effect over het algemeen additief.

Patiënten die reeds diuretica gebruiken, en in het bijzonder diegenen bij wie diuretische therapie recentelijk is aangevangen, kunnen incidenteel een excessieve bloeddrukverlaging ondervinden als lisinopril wordt toegevoegd. De kans op het optreden van symptomatische hypertensie met lisinopril kan geminimaliseerd worden door het gebruik van het diureticum te staken voordat begonnen wordt met de behandeling met lisinopril (zie rubriek 4.4).

Als lisinopril met een kaliumverliezend diureticum wordt gegeven, kan de door het diureticum veroorzaakte hypokaliëmie worden verbeterd.

Kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica of kaliumbevattende zoutsubstituten

Hoewel het serumkalium gewoonlijk binnen de normaalwaarden blijft, kan hyperkaliëmie optreden bij sommige patiënten die met lisinopril 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 met andere middelen die het serumkalium verhogen, zoals trimethoprim en co-trimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), omdat bekend is dat trimethoprim een kaliumsparende diureticum is zoals amiloride. Daarom wordt een combinatie van lisinopril en bovengenoemde geneesmiddelen niet aanbevolen. Als gelijktijdig gebruik geïndiceerd is, moeten deze middelen met voorzichtigheid gebruikt worden, met regelmatige controle van de serumkaliumspiegel.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-05	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 13.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Lisinopril/Hydrochloorthiazide CF 20/12,5 mg, tabletten	NL/H/0454/002 RVG 29994	
lisinopril 20 mg en hydrochloorthiazide 12,5 mg per tablet		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 10 van 21

Geneesmiddelen geassocieerd met torsade de pointes

Vanwege het risico op hypokaliëmie, dient men voorzichtig te zijn wanneer hydrochloorthiazide gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die geassocieerd zijn met torsade de pointes, bijvoorbeeld sommige antiaritmica, sommige antipsychotica en andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze torsade de pointes kunnen induceren.

Tricyclische antidepressiva/antipsychotica/anesthetica

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met bepaalde anesthetica, tricyclische antidepressiva en antipsychotica kan leiden tot verdere bloeddrukverlaging (zie rubriek 4.4).

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

Chronische toediening van NSAID's (inclusief selectieve cyclooxygenase-2-remmers) kan de antihypertensieve werking van een ACE-remmer verminderen. NSAID's en ACE-remmers oefenen een additief effect uit op de serum kaliumtoename en kunnen leiden tot een verslechtering van de nierfunctie. Deze effecten zijn over het algemeen reversibel. In zeldzame gevallen kan acuut nierfalen optreden, in het bijzonder bij patiënten met een verminderde nierfunctie zoals ouderen of gedehydrateerde personen.

Goud

Nitritoïde reacties (symtomen van vasodilatatie inclusief blozen, misselijkheid, duizeligheid en hypotensie, die zeer ernstig kunnen zijn) als gevolg van goudinjecties (bijvoorbeeld natriumaurothiomalaat) zijn vaker gerapporteerd bij patiënten die behandeld werden met een ACE-remmer.

Sympathicomimetica

Sympathicomimetica kunnen de antihypertensieve effecten van ACE-remmers reduceren; patiënten moeten nauwgezet worden gecontroleerd.

Andere antihypertensiva

Gelijktijdig gebruik van deze middelen kan de hypotensieve effecten van lisinopril/hydrochloorthiazide vergroten. Gelijktijdig gebruik met nitroglycerine 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 antidiabetische geneesmiddelen (insulines, orale hypoglycemische middelen) een versterkte bloedglucoseverlagende werking kan hebben met kans op hypoglycemie. Dit fenomeen lijkt vaker voor te komen tijdens de eerste weken van de combinatiebehandeling en bij patiënten met nierfunctiestoornissen.

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

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

Calciumzouten

Verhoogde serumcalciumspiegels als gevolg van een verlaagde excretie kunnen voorkomen indien gelijktijdig toegediend met thiazidediuretica.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-05	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 13.0	Approved MEB
----------------------------------	---------------	---------------	---------------------	-----------	--------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Lisinopril/Hydrochloorthiazide CF 20/12,5 mg, tabletten	NL/H/0454/002 RVG 29994	
lisinopril 20 mg en hydrochloorthiazide 12,5 mg per tablet		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 11 van 21

Hartglycosiden

Verhoogde kans op digitalisintoxicatie gepaard gaande met thiazide-geïnduceerde hypokaliëmie.

Colestyramine hars en colestipol

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

Niet-depolariserende spierrelaxantia (bijvoorbeeld tubocurarinechloride)

De werking van deze geneesmiddelen kan door hydrochloorthiazide versterkt worden.

Trimethoprim

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en thiazides met trimethoprim verhoogt de kans op hyperkaliëmie.

Sotalol

Thiazide-geïnduceerde hypokaliëmie kan de kans op sotalol-geïnduceerde aritmieën vergroten.

Allopurinol

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

Ciclosporine

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en ciclosporine verhoogt de kans op nierschade. Hyperkaliëmie kan voorkomen tijdens gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en ciclosporine. Controle van de serumkaliumspiegel wordt aanbevolen.

Heparine

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

Lovastatine

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en lovastatine verhoogt de kans op hyperkaliëmie.

Procainamide, cytostatica of immunosuppressiva

Gelijktijdig gebruik met ACE-remmers kan leiden tot een verhoogde kans op leukopenie (zie rubriek 4.4).

Thrombolytica en/of bètablokkers

Lisinopril kan gelijktijdig gebruikt worden met thrombolytica en bètablokkers.

Hemodialyse

Het gebruik van Lisinopril/Hydrochloorthiazide CF wordt niet aanbevolen bij patiënten die gedialyseerd moeten worden, daar een hoge incidentie van anafylactoïde reacties is gemeld bij patiënten die gedialyseerd werden met high-flux membranen en gelijktijdig behandeld werden met een ACE-remmer. Deze combinatie dient vermeden te worden.

Geneesmiddelen die het risico op angio-oedeem verhogen

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-05	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 13.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Lisinopril/Hydrochloorthiazide CF 20/12,5 mg, tabletten	NL/H/0454/002 RVG 29994	
lisinopril 20 mg en hydrochloorthiazide 12,5 mg per tablet		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 12 van 21

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Het gebruik van ACE-remmers wordt niet aanbevolen gedurende het eerste trimester van de zwangerschap (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 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 rubrieken 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:

Het gebruik van lisinopril/hydrochloorthiazide bij het geven van borstvoeding wordt niet aanbevolen, aangezien hierover geen gegevens beschikbaar zijn. Andere behandelingen met een bekender

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-05	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 13.0	Approved MEB
----------------------------------	---------------	---------------	---------------------	-----------	--------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Lisinopril/Hydrochloorthiazide CF 20/12,5 mg, tabletten	NL/H/0454/002 RVG 29994	
lisinopril 20 mg en hydrochloorthiazide 12,5 mg per tablet		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 13 van 21

veiligheidsprofiel voor gebruik bij het geven van borstvoeding verdienen de voorkeur, met name in geval van te vroeg of pasgeboren kinderen.

Hydrochloorthiazide:

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

Overgevoeligheid voor sulfonamidederivaten, hypokaliëmie en kernicterus zijn tevens waargenomen.

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

Net als met andere antihypertensiva, kunnen lisinopril/hydrochloorthiazide-producten een mild tot matig effect hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Met name bij de start van de behandeling of als de dosering wordt aangepast, en ook indien gebruikt in combinatie met alcohol, maar deze effecten zijn afhankelijk van de individuele gevoeligheid.

Bij het besturen van voertuigen of het bedienen van machines dient rekening te worden gehouden met het optreden van duizeligheid en moeheid.

4.8 Bijwerkingen

Klinisch onderzoek heeft aangetoond dat de bijwerkingen van het combinatiepreparaat vergelijkbaar zijn met de bijwerkingen die al zijn gemeld voor lisinopril en hydrochloorthiazide apart.

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen en gerapporteerd tijdens behandeling met lisinopril/hydrochloorthiazide met de volgende frequenties: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) inclusief geïsoleerde gevallen en onbekend (op basis van de bekende gegevens kan de frequentie niet worden vastgesteld).

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Soms: jicht

Zenuwstelselaandoeningen en psychische stoornissen

Vaak: duizeligheid, die in het algemeen reageerd op verlaging van de dosering en zelden het staken van de behandeling eiste; hoofdpijn, vermoeidheid

Soms: paresthesie, asthenie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak: droge en persisterende hoest, welke verdween na stopzetting van de behandeling

Hart- en bloedvataandoeningen

Vaak: hypotensie, waaronder orthostatische hypotensie

Soms: palpitaties, pijn op de borst, spierkrampen en spierzwakte

Maagdarmstelselaandoeningen

Soms: diarree, misselijkheid, braken, indigestie, pancreatitis, droge mond

Huid- en onderhuidaandoeningen

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-05	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 13.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Lisinopril/Hydrochloorthiazide CF 20/12,5 mg, tabletten	NL/H/0454/002 RVG 29994	
lisinopril 20 mg en hydrochloorthiazide 12,5 mg per tablet		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 14 van 21

Soms: huiduitslag

Zelden: angioneurotisch oedeem aan het gelaat, extremiteiten, de lippen, de tong, de glottis en/of larynx (zie rubriek 4.4)

Voortplantingsstoornissen en aandoeningen van de geslachtsorganen en de borsten

Soms: impotentie

Overige

Zelden: een complex van symptomen, bestaande uit één of meer van de volgende: koorts, vasculitis, myalgie, artralgie of artritis, positieve antinucleaire antilichamen (ANA), verhoogde bezinkingssnelheid erythrocyten (BSE), eosinofilie, leukocytose, huiduitslag, fotosensibiliteit, of andere dermatologische verschijnselen.

Laboratoriumtest waarden

Fluctuaties in laboratoriumwaarden waren zelden van klinisch belang. Hyperglycemie, hyperurikemie, hyperkaliëmie of hypokaliëmie zijn incidenteel gemeld. Toename in bloed cholesterol- en triglycerideconcentraties kunnen worden waargenomen bij behandeling met thiazide. Een lichte toename in het bloedureumgehalte en serumcreatinine wordt over het algemeen gevonden bij patiënten zonder het vooraf bestaan van een verminderde nierwerking. Als er een toename wordt waargenomen dan verdwijnt deze normaal gesproken na het staken van de behandeling. Beenmergdepressie, welke zich manifesteert als anemie en/of trombocytopenie en/of leukopenie, is gerapporteerd.

Agranulocytose werd zelden gerapporteerd, maar een duidelijke relatie naar het combinatiepreparaat kon niet worden vastgesteld. Kleine afnamen in hemoglobine- en hematocrietwaarden worden frequent gerapporteerd bij patiënten met hypertensie, maar waren zelden van klinisch belang tenzij andere oorzaken van anemie bestonden. Verhogingen van leverenzymen en/of serum bilirubine zijn zelden waargenomen, maar een causaal verband met lisinopril/hydrochloorthiazide is niet vastgesteld. Hemolytische anemie is zelden gerapporteerd.

Bijwerkingen gerapporteerd van de individuele componenten:

Hydrochloorthiazide (frequentie onbekend):

Infecties en parasitaire aandoeningen: sialo-adenitis

Neoplasma, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)

Niet bekend: niet-melanome huidkanker (basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom)

Bloed- en lymfestelselaandoeningen: leukopenie, neutropenie/agranulocytose, trombocytopenie, aplastische anemie, hemolytische anemie, beenmergdepressie

Voedings- en stofwisselingsstoornissen: anorexie, hyperglycemie, glucosurie, hyperurikemie, verstoring van de elektrolytenbalans (waaronder hyponatriëmie, hypokaliëmie, hypochloremische alkalose en hypomagnesiëmie), toenames van de cholesterol- en triglyceridespiegels, jicht

Psychische stoornissen: rusteloosheid, depressie, slaapstoornissen

Zenuwstelselaandoeningen: verlies van eetlust, paresthesie, draaijerig

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-05	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 13.0	Approved MEB
----------------------------------	---------------	---------------	---------------------	-----------	--------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Lisinopril/Hydrochloorthiazide CF 20/12,5 mg, tabletten	NL/H/0454/002 RVG 29994	
lisinopril 20 mg en hydrochloorthiazide 12,5 mg per tablet		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 15 van 21

Oogaandoeningen: xanthopsie, voorbijgaand wazig zien, acute myopie, choroïdale effusie, acuut geslotenkamerhoekglaucoom

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen: vertigo

Hartaandoeningen: orthostatische hypotensie, hartritmestoornissen

Bloedvataandoeningen: necrotiserende angiitis (vasculitis, cutane vasculitis)

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

Maagdarmstelselaandoeningen: irritatie van de maag, diarree, constipatie, pancreatitis

Lever- en galaandoeningen: geelzucht (intrahepatische cholestatische geelzucht)

Huid- en onderhuidaandoeningen: fotosensitiviteit, rash, cutane lupus erythematodes-achtige reacties, reactivatie van lupus erythematodes, urticaria, anafylactische reacties, toxische epidermale necrolyse

Bot-, skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen: spierspasme

Nier- en urinewegaandoeningen: nierdisfunctie, interstitiële nefritis

Algemene aandoeningen: koorts, zwakte

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Niet-melanome huidkanker

Op basis van beschikbare gegevens van epidemiologische onderzoeken werd een cumulatief dosisafhankelijk verband tussen HCT en NMSC waargenomen (zie ook rubriek 4.4 en 5.1).

Lisinopril en andere ACE-remmers:

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Zelden: verlaging van het hemoglobine, verlaging van de hematocriet

Zeer zelden: beenmergdepressie, anemie, trombocytopenie, leukopenie, neutropenie, agranulocytose (zie rubriek 4.4), hemolytische anemie, lymfadenopathie, auto-immuunziekte

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Zeer zelden: hypoglycemie

Zenuwstelselaandoeningen en psychische stoornissen:

Vaak: duizeligheid, hoofdpijn, syncope

Soms: stemmingswisselingen, paresthesie, vertigo, smaakverstoringen, slaapstoornissen

Zelden: verwardheid

Niet bekend: depressieve symptomen

Hart- en bloedvataandoeningen:

Vaak: orthostatische verschijnselen (waaronder hypotensie)

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-05	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 13.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Lisinopril/Hydrochloorthiazide CF 20/12,5 mg, tabletten	NL/H/0454/002 RVG 29994	
lisinopril 20 mg en hydrochloorthiazide 12,5 mg per tablet		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 16 van 21

Soms: myocardinfarct of cerebrovasculair accident, mogelijk secundair aan overmatige hypotensie bij patiënten met groot risico (zie rubriek 4.4), palpitaties, tachycardie, fenomeen van Raynaud.
Niet bekend: overmatig blozen

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Vaak: hoest (zie rubriek 4.4)

Soms: rhinitis

Zeer zelden: bronchospasmen, sinusitis, allergische alveolitis/eosinofiele pneumonie

Maagdarmsstelselaandoeningen:

Vaak: diarree, braken

Soms: misselijkheid, abdominale pijn en indigestie

Zelden: droge mond

Zeer zelden: pancreatitis, angio-oedeem in de darmen

Lever- en galaandoeningen:

Soms: hepatitis – hetzij hepatocellulair of cholestatisch, geelzucht en leverfalen (zie rubriek 4.4)

Zeer zelden werd gerapporteerd dat bij sommige patiënten het ongewenste ontstaan van hepatitis ontwikkelde tot leverfalen. Patiënten die worden behandeld met de combinatie

lisinopril/hydrochloorthiazide en die geelzucht of duidelijke verhoging van leverenzymen

ontwikkelen, dienen te stoppen met de combinatie lisinopril/hydrochloorthiazide en dienen passende medische follow-up te krijgen.

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Soms: rash, pruritus

Zelden: overgevoeligheid/angioneurotisch oedeem: angioneurotisch oedeem in het gezicht,

extremiteten, lippen, tong, glottis en/of strottenhoofd (zie rubriek 4.4), urticaria, alopecia, psoriasis

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

Een complex van symptomen is gemeld dat één of meer van de volgende onderdelen kan bevatten: koorts, vasculitis, myalgie, arthralgie/artritis, positieve antinucleaire antilichamen (ANA), verhoogde bezinkingssnelheid erythrocyten (BSE), eosinofilie en leukocytose, rash, fotosensibiliteit of andere dermatologische verschijnselen.

Nier- en urinewegaandoeningen:

Vaak: nierfunctiestoornissen

Zelden: uremie, acuut nierfalen

Zeer zelden: oligurie/anurie

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:

Soms: impotentie

Zelden: gynaecomastie

Endocriene aandoeningen:

Zelden: Syndroom van inadequaate antidiuretische hormoonsecretie (SIADH)

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Soms: vermoeidheid, asthenie

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-05	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 13.0	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Lisinopril/Hydrochloorthiazide CF 20/12,5 mg, tabletten	NL/H/0454/002 RVG 29994	
lisinopril 20 mg en hydrochloorthiazide 12,5 mg per tablet		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 17 van 21

Onderzoeken:

Soms: verhogingen van bloedureum, verhogingen van serumcreatinine, verhoging van leverenzymwaarden, hyperkaliëmie

Zelden: verhogingen van serumbilirubine, hyponatriëmie

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

Er is geen specifieke informatie beschikbaar over de behandeling van een overdosering met lisinopril/hydrochloorthiazide. De behandeling is symptomatisch en ondersteunend. Gebruik van het geneesmiddel dient onmiddellijk te worden gestaakt en de patiënt moet nauwlettend worden geobserveerd. Therapeutische maatregelen hangen af van de aard en ernst van de klachten. Men dient maatregelen te nemen om absorptie te voorkomen en de eliminatie te versnellen. Tot de aanbevolen maatregelen behoren het opwekken van braken en/of het verrichten van maagspoeling indien het middel recent is ingenomen, terwijl dehydratie, verstoringen van de elektrolytenbalans en hypotensie op de gebruikelijke wijze dienen te worden behandeld.

Lisinopril

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens bekend met betrekking tot overdosering in mensen. Symptomen die kunnen zijn geassocieerd 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 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 overdosering recent heeft plaatsgevonden, neem dan maatregelen die erop gericht zijn om lisinopril te elimineren (bijvoorbeeld 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.

Hydrochloorthiazide

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

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-05	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 13.0	Approved MEB
----------------------------------	---------------	---------------	---------------------	-----------	--------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Lisinopril/Hydrochloorthiazide CF 20/12,5 mg, tabletten	NL/H/0454/002 RVG 29994	
lisinopril 20 mg en hydrochloorthiazide 12,5 mg per tablet		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 18 van 21

Farmacotherapeutische groep: ACE-remmer (ACE: angiotensine-converting enzyme) en thiazide diureticum, ATC-code: C09B A03

Werkingsmechanisme: Beide componenten, de ACE-remmer en het diureticum, hebben een complementair werkingsmechanisme en een additieve antihypertensieve werking. ACE katalyseert de omzetting van angiotensine I naar angiotensine II, dat een sterk vasoconstrictieve werking heeft en de aldosteronsecretie stimuleert. De antihypertensieve werking van lisinopril berust voornamelijk op de onderdrukking van het renine-angiotensine-aldosteron systeem waardoor afname van de plasmaconcentratie van angiotensine II en aldosteron plaatsvindt. Zelfs bij hypertensiepatiënten met een laag reninegehalte oefent lisinopril een antihypertensief effect uit. ACE is identiek aan kininase II, een enzym dat bradykinine afbreekt. Het is vooralsnog onduidelijk of verhoogde concentraties aan bradykinine (een potente vasodilator) een rol spelen bij het therapeutisch effect van lisinopril.

Hydrochloorthiazide is een thiazide diureticum en een antihypertensivum dat de plasma renine-activiteit verhoogt. Hydrochloorthiazide onderdrukt de renale reabsorptie van elektrolyten in de distale tubuli van de nieren en verhoogt de excretie van natrium, chloride, kalium, magnesium, bicarbonaten en water. De excretie van calcium kan verlaagd zijn. Gelijktijdig gebruik van lisinopril en hydrochloorthiazide resulteert in een grotere afname van de bloeddruk dan monotherapie. Lisinopril vermindert over het algemeen het kaliumverlies geassocieerd met het gebruik van hydrochloorthiazide.

De effecten van de vaste dosiscombinatie van lisinopril en hydrochloorthiazide op mortaliteit en cardiovasculaire morbiditeit zijn op dit moment onbekend.

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.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-05	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 13.0	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Lisinopril/Hydrochloorthiazide CF 20/12,5 mg, tabletten	NL/H/0454/002 RVG 29994	
lisinopril 20 mg en hydrochloorthiazide 12,5 mg per tablet		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 19 van 21

Niet-melanome huidkanker: Op basis van beschikbare gegevens van epidemiologische onderzoeken werd een cumulatief dosisafhankelijk verband tussen HCT 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 HCT ($\geq 50\ 000$ 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 HCT: 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 gecombineerde tablet is bio-equivalent aan monotherapie met elk van de actieve bestanddelen.

Absorptie

Lisinopril: Ongeveer 25%, met een interindividuele variabiliteit van 6-60% bij al de geteste doseringen (5-80 mg). De absorptie van lisinopril wordt niet beïnvloed door voedsel. Maximale serumconcentraties worden bereikt na 6-8 uur. Een effect op de bloeddruk is waargenomen na 1-2 uur. Het maximale effect wordt bereikt na 6 uur en duurt tenminste 24 uur.

Hydrochloorthiazide: Het diuretisch effect wordt waargenomen binnen 2 uur. Het maximale effect wordt bereikt na 4 uur. Het klinisch waarneembaar effect houdt 6-12 uur aan.

Distributie

Eiwitbinding: Lisinopril wordt niet aan plasma-eiwitten gebonden behalve aan ACE.

Een verminderd distributievolume kan bij oudere patiënten een hogere plasmaconcentratie geven dan bij jongere patiënten.

Halfwaardetijd

Lisinopril: na meervoudige dosering 12 uur. Hydrochloorthiazide 5½ - 15 uur.

Biotransformatie/eliminatie

Beide actieve bestanddelen worden onveranderd uitgescheiden via de nieren. Ongeveer 60% van de oraal toegediende hydrochloorthiazide wordt binnen 24 uur uitgescheiden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens afkomstig van conventionele studies op het gebied van veiligheidsfarmacologie, herhaaldelijke doseringstoxiciteit, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel duiden niet op een extra risico voor mensen.

Dierexperimenteel onderzoek heeft aangetoond dat angiotensine-converting enzyme remmers een nadelige invloed hebben op de laat-foetale ontwikkeling, resulterend in foetale sterfte en aangeboren afwijkingen van met name de schedel. Foetotoxiciteit, intra-uterine groeiachterstand en persisterende ductus arteriosis zijn tevens gemeld. Het wordt verondersteld dat deze ontwikkelingsafwijkingen gedeeltelijk worden veroorzaakt door de directe invloed van ACE-remmers op het foetale renine-

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-05	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 13.0	Approved MEB
----------------------------------	---------------	---------------	---------------------	-----------	--------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Lisinopril/Hydrochloorthiazide CF 20/12,5 mg, tabletten</i>	NL/H/0454/002 RVG 29994	
lisinopril 20 mg en hydrochloorthiazide 12,5 mg per tablet		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 20 van 21

angiotensine systeem en gedeeltelijk door de ischemie die ontstaat door maternale hypotensie en afname van de foetale placentaire bloeddorstrooming en zuurstof-/voedselvoorziening aan de foetus (zie rubriek 4.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Calciumwaterstoffosfaat dihydraat (E341), magnesiumstearaat (E470b), maïszetmeel, mannitol (E421), colloïdaal watervrij silica (E551)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Geen speciale voorzorgsmaatregelen voor opslag.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

Niet alle verpakkingsgroottes hoeven op de markt te worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen speciale voorzorgsmaatregelen.

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

Centrafarm B.V.
Van de Reijtstraat 31-E
4814 NE Breda
Nederland

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

RVG 29994, Lisinopril/Hydrochloorthiazide CF 20/12,5 mg, tabletten

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-05	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 13.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Lisinopril/Hydrochloorthiazide CF 20/12,5 mg, tabletten</i>	NL/H/0454/002 RVG 29994	
lisinopril 20 mg en hydrochloorthiazide 12,5 mg per tablet		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 21 van 21

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22/08/2003

Datum van hernieuwing van de vergunning: 14/01/2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 7: 18 mei 2023

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-05	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 13.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------