

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk tablet bevat lisinopriildihydraat overeenkomend met 20 mg lisinopril en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Uiterlijk van tabletten:

Lisinopril/Hydrochloorthiazide Viatris 20/12,5 mg tabletten zijn roze, ronde tabletten met de inscriptie LHZ aan de ene zijde en 32,5 mg aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie.

De vaste dosiscombinatie Lisinopril/Hydrochloorthiazide Viatris 20/12,5 mg (lisinopril als dihydraat 20 mg en hydrochloorthiazide 12,5 mg) is geïndiceerd bij patiënten van wie de bloeddruk niet voldoende onder controle is met een enkelvoudige behandeling met alleen lisinopril (of alleen hydrochloorthiazide).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De keuze van een geschikte dosis lisinopril / hydrochloorthiazide hangt af van de klinische evaluatie van de patiënt.

De gebruikelijke dosis is één tablet éénmaal daags.

De toediening van een vaste dosis lisinopril / hydrochloorthiazide wordt meestal aangeraden na een dosistitratie met de afzonderlijke componenten.

Wanneer dit klinisch wenselijk is, kan een directe overgestapt naar de vaste combinatie worden overwogen.

Lisinopril/Hydrochloorthiazide Viatris 20/12,5 mg, tabletten kunnen worden gegeven aan patiënten van wie de bloeddruk niet voldoende onder controle is met 20 mg lisinopril alleen.

In het algemeen kan de dosis worden verhoogd naar twee tabletten eenmaal daags, wanneer het gewenste therapeutische effect niet kan worden bereikt in een periode van 2 tot 4 weken met lisinopril/hydrochloorthiazide 20 mg/12,5 mg.

De maximale dagdosering van 40 mg lisinopril/25 mg hydrochloorthiazide dient niet te worden

overschreden.

Nierfunctiestoornis

De combinatie van lisinopril / hydrochloorthiazide is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstig nierfalen (creatinineklaring < 30 ml/min).

Thiaziden kunnen niet geschikt zijn als diuretica voor gebruik bij patiënten met nieraandoeningen en kunnen niet werkzaam zijn bij creatinine klaring waarden van 30 ml/min of minder (i.e. milde tot ernstige nieraandoeningen).

Lisinopril/hydrochloorthiazide mag niet worden gebruikt als begin behandeling bij patiënten met nieraandoeningen.

Lisinopril/hydrochloorthiazide kan worden gebruikt bij patiënten met een creatinineklaring van > 30 en < 80 ml/min, maar alleen na titratie van de individuele componenten.

De aanbevolen initiële dosis lisinopril als monotherapie is bij milde nierfunctiestoornis 5-10 mg.

Voorafgaande behandeling met diuretica

Na de eerste dosis lisinopril/hydrochloorthiazide kan symptomatische hypotensie optreden; dit is waarschijnlijker bij patiënten die een volume- en/of zouttekort hebben als gevolg van voorgaande behandeling met diuretica.

Het diureticumgebruik moet gedurende 2 tot 3 dagen gestaakt zijn alvorens begonnen mag worden met lisinopril/hydrochloorthiazide. Wanneer dit niet mogelijk is, dient de behandeling begonnen te worden met een afzonderlijke dosis van 5 mg lisinopril.

Ouderen

Er is geen aanpassing van de dosering nodig in ouderen.

In klinische studies was de werkzaamheid en verdraagbaarheid van lisinopril en hydrochloorthiazide wanneer gelijktijdig toegediend, vergelijkbaar in ouderen en jongere patiënten met hypertensie.

Pediatrische populatie

De veiligheid en werkzaamheid van lisinopril/hydrochloorthiazide bij kinderen is niet bepaald.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Zoals ook geldt voor andere geneesmiddelen die eenmaal daags worden ingenomen, dient Lisinopril/Hydrochloorthiazide Viatri elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip te worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- Overgevoeligheid voor een andere Angiotensine Converterend Enzym (ACE)-remmer.
- Overgevoeligheid voor andere sulfonamidederivaten.
- Bekend angio-oedeem geassocieerd met eerder gebruik van een ACE-remmer.
- Erfelijk of idiopathisch angio-oedeem.
- Ernstig gestoorde nierfunctie (creatinineklaring < 30 ml/min).
- Ernstig gestoorde leverfunctie.
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).
- Het gelijktijdig gebruik van Lisinopril/Hydrochloorthiazide Viatri 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 en hydrochloorthiazide mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie rubriek 4.4 en 4.5).
- Anurie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hydrochloorthiazide:

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 Viatri 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.

Niertransplantatie

Lisinopril/hydrochloorthiazide dient niet te worden gebruikt, omdat er geen ervaring is bij patiënten die recentelijk een niertransplantatie hebben ondergaan.

Anafylactische reacties bij hemodialysepatiënten

Het gebruik van lisinopril/hydrochloorthiazide is niet geïndiceerd bij patiënten die dialyse nodig hebben voor nierfalen. Anafylactische reacties zijn gemeld bij patiënten die bepaalde hemodialyse procedures ondergaan (bijv. met de high-flux membraan AN 69 en tijdens low-density lipoproteïnen (LDL)-afereze met dextraan sulfaat) en gelijktijdig behandeld worden met een ACE-remmer. Bij deze patiënten dient het gebruik van een ander type dialysemembraan of een ander bloeddrukverlagend middel in overweging te worden genomen.

Anafylactische reacties gerelateerd aan LDL-afereze

In zeldzame gevallen, zijn levensbedreigende anafylactische reacties aangetoond bij patiënten behandeld met ACE-remmers tijdens LDL-afereze met dextraan sulfaat absorptie. Deze symptomen worden vermeden door het tijdelijk stopzetten van het gebruik van ACE-remmers voor elke afereze.

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 rubriek 4.8).

Desensibilisatie

Anafylactoïde reacties zijn beschreven bij patiënten die tijdens therapie met een andere ACE-remmer een desensibilisatiebehandeling (met bijvoorbeeld hymenopteragif) ondergingen. Deze reacties werden bij dezelfde patiënten voorkomen door de behandeling met de ACE-remmer tijdelijk te staken, maar traden opnieuw op na een onbewuste, herhaalde blootstelling.

Etnische verschillen

Angio-oedeem veroorzaakt door ACE-remmers komt in hogere mate voor bij negroïde Afro-Caribische patiënten in vergelijking met niet-negroïde Afro-Caribische patiënten.

Evenals bij andere ACE-remmers is gebleken dat lisinopril minder effectief is in het verlagen van de bloeddruk bij negroïde Afro-Caribische patiënten dan bij niet-negroïde Afro-Caribische patiënten, mogelijk als gevolg van een hogere prevalentie van een laag-reninestatus in de hypertensiepopulatie van het negroïde Afro-Caribische ras.

Hoest

Hoest is gemeld bij gebruik van ACE-remmers. De hoest karakteriseert zich als niet-productief, persistent en verdwijnt na het staken van het gebruik. Door ACE-remmers geïnduceerde hoest dient te worden overwogen als onderdeel van de differentiaaldiagnose van hoest.

Chirurgie/Anesthesie

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

Elektrolyten balans

Zoals voor elke patiënt die diuretica toegediend krijgt, dient periodieke bepaling van serumelektrolyten te worden uitgevoerd op geschikte tijdstippen.

Thiaziden, inclusief hydrochloorthiaziden, kunnen vocht-of elektrolytenbalans verstoring (hypokaliëmie, hyponatriëmie en hypochloremische alkalose) veroorzaken. Waarschuwingstekenen van vocht-of elektrolytenbalans verstoringen zijn droge mond, dorst, zwakte, lethargie, slaperigheid, spierpijn of krampen, spiervermoeidheid, hypotensie, oligurie, tachycardie, en gastro-intestinale stoornissen zoals misselijkheid of braken. Hyponatriëmie door verdunning kan optreden bij oedemateuze patiënten bij warm weer. Chloridetekort is doorgaans mild en heeft geen behandeling nodig. Er is aangetoond dat thiaziden de urinaire uitscheiding van magnesium doet toenemen, wat kan leiden tot hypomagnesiëmie.

Thiaziden kunnen de urinaire uitscheiding van calcium laten afnemen en abrupte en geringe verhoging van het serum calcium veroorzaken. Uitgesproken hypercalciëmie kan bewijs zijn van een verborgen hyperparathyroïdie. Behandeling met thiaziden dient te worden gestaakt voordat testen voor bij schildklierfunctie worden uitgevoerd.

Hyperkaliëmie

ACE-remmers kunnen hyperkaliëmie veroorzaken door onderdrukking van de vrijgifte van aldosteron. Bij patiënten met een normale nierfunctie is het effect doorgaans niet significant. Hyperkaliëmie kan echter voorkomen bij patiënten met een verminderde nierfunctie, diabetes mellitus en/of bij patiënten die kaliumsupplementen (waaronder zoutvervangers), kaliumsparende diuretica (zoals spironolacton, triamteren, of amiloride), andere middelen die het serumkalium verhogen (zoals trimethoprim of co-trimoxazol ook bekend als trimethoprim/sulfamethoxazol, heparine) en 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). Een regelmatige controle van het serumkalium is ook aanbevolen als gelijktijdig gebruik van kaliumsupplementen (waaronder zoutvervangers), heparine, aldosteronantagonisten, trimethoprim of co-trimoxazol geschikt wordt geacht.

Hypokaliëmie

Hoewel hypokaliëmie veroorzaakt kan worden door het gebruik van thiazidediuretica, verlaagd het gelijktijdig gebruik van lisinopril de door het diureticum geïnduceerde hypokaliëmie. Er dient regelmatig controle van het serumkalium te worden uitgevoerd.

De kans op hypokaliëmie is het grootst bij patiënten met levercirrose, bij patiënten met een snelle diurese, patiënten die onvoldoende elektrolyten tot zich nemen en patiënten die gelijktijdig behandeld worden met corticosteroïden of ACTH (zie rubriek 4.5).

Lithium

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

Metabole en endocriene effecten

Diabetespatiënten

Bij diabetische patiënten behandeld met orale antidiabetische geneesmiddelen of insuline, dienen de glycemie spiegels nauwkeurig te worden gecontroleerd tijdens de eerste maand van de behandeling met een ACE-remmer.

Behandeling met thiazidediuretica kan de glucosetolerantie verminderen. Aanpassing van de dosis van antidiabetische geneesmiddelen, zoals insuline kan nodig zijn. Latente diabetes mellitus kan duidelijk worden tijdens behandeling met thiazides.

Cholesterol en triglycerides

Toename van cholesterol- en triglyceridespiegels kan geassocieerd zijn met thiazidediureticatherapie.

Hyperuricemie

Behandeling met thiaziden kan hyperuremie en/of jicht veroorzaken bij bepaalde patiënten. Hoewel, lisinopril kan zorgen voor een toename in urinezuur in de urine en daardoor het hyperuremische effect van hydrochloorthiazide kan afzwakken.

Symptomatische hypotensie

Symptomatische hypotensie is zelden waargenomen bij patiënten met ongecompliceerde hypertensie, maar is meer waarschijnlijk als de patiënt volumedepletie heeft ondergaan, bv. door behandeling met diuretica, een zoutarm dieet, dialyse, diarree of braken, of heeft ernstige renine-afhankelijke hypertensie (zie rubriek 4.5 en 4.8). Regelmatige bepaling van serum elektrolyten dient te worden uitgevoerd op geschikte tijdstippen bij dergelijke patiënten. Bij patiënten met een verhoogd risico op symptomatische hypotensie, dient het opstarten van de behandeling en de aanpassing van de dosis te worden gecontroleerd onder strikt medisch toezicht. Bijzondere aandacht geldt voor patiënten met een ischemische hartziekte of cerebrovasculaire aandoening, omdat een excessieve bloeddrukdaling kan leiden tot een myocardinfarct of een cerebrovasculair incident.

Indien zich hypotensie ontwikkelt, dient de patiënt achterover gelegd te worden en, indien noodzakelijk, direct een intraveneuze zoutoplossing toegediend krijgen. Een transitoire hypotensie is geen contra-indicatie voor verder gebruik. Na effectief herstel van het bloedvolume en de bloeddruk kan hervatting van de behandeling bij lagere dosering mogelijk zijn, of elk van de componenten kunnen op een geschikte manier alleen worden gebruikt.

Bij sommige patiënten met hartfalen die een normale of lage bloeddruk hebben, kan er een bijkomende

verlaging van de systemische bloeddruk optreden met lisinopril. Dit effect is te verwachten en is meestal geen reden om de behandeling stop te zetten. Als de hypotensie symptomatisch wordt, kan een verlaging van de dosering of het staken van lisinopril-hydrochloorthiazide noodzakelijk zijn.

Aorta en mitralisklep stenose / hypertrofische cardiomyopathie

Zoals bij ander ACE-remmers, dient lisinopril voorzichtig te worden toegediend bij patiënten met mitralisklep stenose en met obstructie van de bloedstroom uit het linker ventrikel zoals bij aorta stenose of hypertrofische cardiomyopathie.

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

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

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

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

Verminderde nierfunctie

Thiaziden kunnen mogelijk geen gepast diuretica zijn voor gebruik bij patiënten met nierfunctie afwijkingen en zijn niet werkzaam bij creatinine klaring waarden van < 30 ml/min (overeenkomend met matige tot ernstige nierfunctiestoornis).

Lisinopril/hydrochloorthiazide dient niet aan patiënten met nierfunctie afwijkingen (een creatinineklaring van 80 ml/min of lager) te worden toegediend, totdat titratie van de afzonderlijke bestanddelen heeft aangetoond, dat aan de in het combinatiepreparaat aanwezige doses behoefte bestaat.

Bij patiënten met hartfalen, kan hypotensie na het starten met de behandeling met ACE-remmers leiden tot verder verslechtering van de nierfunctie. Acuut nierfalen, meestal reversibel, is gemeld in dit soort gevallen.

Sommige patiënten met hypertensie zonder een duidelijke pre-existente nier aandoening ontwikkelen een lichte en voorbijgaande verhoging van de ureumspiegels en creatininespiegels in het bloed bij gelijktijdig gebruik van lisinopril en een diureticum. De kans hierop is groter bij patiënten met pre-existente nierfunctiestoornissen. Dosis verlaging en/of staken van de behandeling met het diuretica en/of lisinopril kan noodzakelijk zijn.

Bij sommige patiënten met een uni- of bilaterale nierarteriestenose trad tijdens het gebruik van een ACE-remmer een verhoging van de ureumspiegels en creatininespiegels in het bloed op. Deze bleken normaliter reversibel na staken van de therapie. Dit kwam met name voor bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Indien er ook sprake is van renovasculaire hypertensie, bestaat er een toegenomen kans op ernstige hypotensie en nierfunctiestoornissen. Bij deze patiënten dient de behandeling te worden gestart onder medisch toezicht, met lage doseringen en voorzichtige dosistitratie. Omdat de behandeling met diuretica bijdraagt aan de bovenstaande afwijking, dient de nierfunctie worden gecontroleerd tijdens de eerste weken van de behandeling met lisinopril / hydrochloorthiazide.

Bij patiënten met een nierfunctiestoornis kunnen thiazide diuretica azotemie versnellen. Bij patiënten met een verminderde nierfunctie kunnen cumulatieve effecten op de medicatie optreden. Als een nierinsufficiëntie progressief verloopt, gekarakteriseerd door een toename van niet-eiwitgebonden

stikstof, is een beoordeling van de therapie noodzakelijk en kan het staken van de diuretica worden overwogen (zie rubriek 4.4).

Voorafgaande diuretische behandeling

De diuretische behandeling dient te worden gestopt voor 2-3 dagen voordat de behandeling met lisinopril/hydrochloorthiazide wordt begonnen. Wanneer dit niet mogelijk is, dient de behandeling worden gestart met alleen lisinopril, met 5 mg als dosis (zie rubriek 4.2).

Neutropenie/agranulocytose

De behandeling met de vaste dosis combinatie lisinopril / hydrochloorthiazide dient te worden gestaakt als neutropenie ($< 1000/\text{mm}^3$ neutrofielen) optreedt of wordt vermoed.

Neutropenie/agranulocytose, trombocytopenie en anemie zijn gemeld bij patiënten die ACE-remmers gebruikten. Bij patiënten met een normale nierfunctie en zonder andere complicerende factoren treedt neutropenie zelden op. Neutropenie en agranulocytose zijn reversibel na het stoppen van de ACE-remmer. Lisinopril dient met extra voorzichtigheid te worden gebruikt door patiënten met collageenziekte van de bloedvaten, patiënten die behandeld worden met immunosuppressiva, allopurinol of procaïnamide, of een combinatie van deze complicerende factoren, met name als er al een bestaande nierfunctiestoornis is. Enige van deze patiënten ontwikkelden ernstige infecties die in enkele gevallen niet reageerden op een intensieve antibioticabehandeling.

Als lisinopril wordt gebruikt bij deze patiënten wordt aanbevolen het aantal witte bloedcellen periodiek te bepalen en dient de patiënt geïnstrueerd te worden elk teken van een mogelijke infectie te melden.

Overgevoeligheid/angio-oedeem

Angio-oedeem van de extremiteiten, gezicht, lippen, tong, glottis of larynx is soms gerapporteerd bij patiënten die met ACE-remmers, waaronder lisinopril, werden behandeld. Dit kan voorkomen op elk moment tijdens de behandeling. In dit soort gevallen, dient behandeling met lisinopril meteen te worden gestaakt en geschikte behandeling en controle dient te worden gestart om ervoor te zorgen dat alle symptomen volledig zijn verdwenen voordat de patiënt wordt ontslagen. Ook in de gevallen dat alleen de tong opzwelt, zonder ademhalingsproblemen, dient de patiënt onder strikt medisch toezicht te staan omdat de behandeling met antihistaminica en corticosteroïden onvoldoende kan zijn.

Zeer zelden zijn gevallen met fatale afloop als gevolg van angio-oedeem met oedeem van de larynx of tong gemeld. Het is waarschijnlijk dat patiënten bij wie de tong, glottis of larynx is betrokken, luchtweg obstructie ervaren, vooral diegene met een voorgeschiedenis van luchtweg obstructie. Bij dit soort gevallen dient spoedbehandeling onmiddellijk te worden toegediend. Hieronder vallen de toediening van adrenaline en / of het onderhoud van een vrije luchtweg. De patiënt dient onder strikt medisch toezicht te staan, totdat complete en aanhoudende verdwijning van de symptomen is opgetreden.

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

Patiënten die ooit eerder angio-oedeem hebben gekregen, niet in relatie met een ACE-remmer, kunnen een hoger risico op angio-oedeem hebben 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 en hydrochloorthiazide worden gestart. Behandeling met lisinopril en hydrochloorthiazide 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.

Bij patiënten die thiaziden ontvangen, kunnen overgevoeligheidsreacties met of zonder een voorgeschiedenis van allergie of bronchiale astma optreden. Exacerbatie of activatie van SLE is gemeld bij gebruik van thiaziden.

Leverfunctiestoornissen

Thiaziden dienen voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met verslechterde leverfunctie of progressieve leverziekte, omdat kleine veranderingen in vocht- en elektrolytenbalans kunnen zorgen voor hepatisch coma. In zeldzame gevallen is het gebruik van ACE-remmers in verband gebracht met een syndroom dat begint met cholestatische icterus of hepatitis en zich ontwikkelt tot fulminante levernecrose en (soms) de dood. Het mechanisme van dit syndroom is niet bekend. Bij patiënten die tijdens het gebruik van lisinopril/hydrochloorthiazide geelzucht ontwikkelen of een duidelijke verhoging van leverenzymwaarden hebben, dient de behandeling met lisinopril/hydrochloorthiazide te worden gestaakt en passende medische nazorg te worden verleend.

Zwangerschap

Therapie met ACE-remmers moet niet gestart worden tijdens zwangerschap. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een andere anti-hypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van de ACE-remmer therapie noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld, dient de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk gestaakt te worden, en moet, indien nodig begonnen worden met een alternatieve therapie (zie rubriek 4.3 en 4.6).

Choroïdale effusie, acute myopie en secundair nauwe-kamerhoekglaucoom

Sulfonamide- of sulfonamidederivaten kunnen een idiosyncratische reactie veroorzaken die leidt tot choroïdale effusie met gezichtsveldeffect, voorgaande myopie en acuut nauwe-kamerhoekglaucoom. Symptomen zijn onder meer het acuut ontstaan van een verminderde gezichtsscherpte of oculaire pijn en deze treden meestal op binnen enkele uren tot weken na initiatie van het geneesmiddelgebruik. Onbehandelde acute afgesloten kamerhoek glaucoom kan leiden tot blijvend verlies van het gezichtsvermogen. De primaire behandeling is het zo snel mogelijk stoppen met hydrochloorthiazide. Prompte medische of chirurgische behandeling kan overwogen worden als de intra-oculaire druk ongecontroleerd blijft. Risicofactoren voor het ontwikkelen van acute afgesloten kamerhoek glaucoom kunnen een geschiedenis van sulfonamide of penicilline allergie zijn.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De volgende interacties zijn gerapporteerd met lisinopril/ hydrochloorthiazide, andere ACE-remmers of producten die hydrochloorthiazide bevatten.

Lisinopril

Diuretica

Indien een diureticum wordt toegevoegd aan de behandeling met lisinopril, is de bloeddrukverlagende werking over het algemeen additief.

Patiënten die al ingesteld zijn op een diureticum en met name diegenen die recentelijk zijn begonnen met het gebruik van diuretica, kunnen een overmatige bloeddrukdaling ervaren als lisinopril wordt toegevoegd. De kans op symptomatische hypotensie met lisinopril kan worden geminimaliseerd door het diureticum te stoppen alvorens de behandeling met lisinopril in te stellen (zie rubriek 4.4).

Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers en andere

geneesmiddelen die de serumkaliumspiegels kunnen verhogen

Hoewel het serumkalium gewoonlijk binnen de normaalwaarden blijft, kan hyperkaliëmie optreden bij sommige patiënten die met lisinopril worden behandeld. Het door thiazidediuretica veroorzaakte kaliumverlies wordt gewoonlijk door het kaliumsparende effect van lisinopril tegengegaan. Kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, triamteren of amiloride), kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers kunnen, vooral bij patiënten met een verminderde nierfunctie of diabetes mellitus, 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 cotrimoxazol (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 (zie rubriek 4.4).

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

Chronisch gebruik van NSAID's (waaronder selectieve cyclooxygenase-2 remmers, acetylsalicylzuur > 3 g/day en niet-selectieve NSAIDs) kan het antihypertensieve en diuretische effect van ACE-remmers en thiazide diuretica verlagen.

NSAID's en ACE-remmers kunnen een additief effect hebben op de serumkaliumtoename, wat kan resulteren in een verslechtering van de nierfunctie. Deze effecten zijn, in principe, omkeerbaar. In zeldzame gevallen kan acute nierinsufficiëntie optreden, vooral bij patiënten die al een verminderde nierfunctie hebben, zoals ouderen of gedehydrateerde patiënten.

Antihypertensieve middelen

Gelijktijdig gebruik van andere antihypertensiva kan het bloeddrukverlagende effect van lisinopril/hydrochloorthiazide versterken. Gelijktijdig gebruik van nitroglycerine en andere nitraten, of andere vasodilatoren, kan de bloeddruk verder verlagen.

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

Tricyclische antidepressiva/antipsychotica/ anesthetica

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

Goud

Nitrotoide reacties (symptomen van vasodilatatie waaronder roodheid, misselijkheid, duizeligheid en hypotensie, welke ernstig kunnen zijn) na injectie met goud (bijv. natriumaurothiomalaat) zijn vaker gemeld bij patiënten behandeld met ACE-remmers.

Sympaticomimetica

Sympaticomimetica kunnen het antibloeddrukverhogende effect van ACE-remmers verminderen; patiënten dienen zorgvuldig te worden gevolgd. Thiazides kunnen het arteriële reactievermogen op noradrenaline verlagen, maar niet voldoende om de effectiviteit voor therapeutisch gebruik van het bloeddrukmiddel te beletten.

Antidiabetica

Behandeling met thiazide diuretica kan de glucose tolerantie verminderen. Dit fenomeen lijkt vaker voor te komen tijdens de eerste weken van de combinatiebehandeling en bij patiënten met een

nierfunctiestoornis. Andere antidiabetica, waaronder insuline vereisten, kunnen bij diabetes verhoogd, verlaagd of onveranderd zijn.

Het hypoglycemische effect van diazoxide kan versterkt worden door thiazides.

Nitraten, acetylsalicylzuur, trombolytica en/of bètablokkers

Lisinopril kan gelijktijdig gebruikt worden met acetylsalicylzuur (in cardiologische doses), trombolytica, bètablokkers en/of nitraten.

Allopurinol

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

Ciclosporine

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

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

Heparine

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

Lovastatine

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

Hemodialyse

Lisinopril/hydrochloorthiazide is niet geïndiceerd bij patiënten die hemodialyse ondergaan, vanwege de hoge incidentie van anafylactische reacties die zijn gemeld bij patiënten die gedialyseerd werden met high-flux-membranen en gelijktijdig behandeld werden met ACE-remmers. Deze combinatie dient te worden vermeden (zie rubriek 4.4).

Procaïnamide, cytostatica of immunosuppressiva

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

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

Geneesmiddelen die het risico op angio-oedeem verhogen

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

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

Weefselplasminogeenactivatoren (tissue plasminogen activators, tPA's)

Gelijktijdige behandeling met weefselplasminogeenactivatoren kan het risico op angio-oedeem vergroten.

Amantadine

Thiazides kunnen het risico op bijwerkingen veroorzaakt door amantadine verhogen.

Alcohol, barbituraten of anesthetica

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

Hydrochloorthiazide

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

Het kalium uitputtende effect van hydrochloorthiazide kan verwacht worden te versterkt door geneesmiddelen die geassocieerd worden met kalium verlies en hypokaliëmie (bijvoorbeeld andere kaliuretische diuretica, laxeremiddelen, amfotericine, carbenoxolon, salicylzuurderivaten).

Hypokaliëmie kan ontstaan bij gelijktijdig gebruik van steroiden of adrenocorticotroon hormoon (ACTH).

Calciumzouten

Thiazide diuretica kunnen de serum calcium niveaus verhogen als gevolg van een verlaagde excretie. Wanneer calcium supplementen of vitamine D supplementen voorgeschreven moeten worden, dienen de serum calcium niveaus gecontroleerd te worden en de dosis overeenkomstig aangepast te worden.

Hartglycosiden

Hypokaliëmie kan de reactie van het hart op de toxische effecten van digitalis sensibiliseren of verergeren (bijvoorbeeld toegenomen ventriculaire prikkelbaarheid).

Colestyramine en colestipol

De absorptie van hydrochloorthiazide wordt verminderd door colestyramine of colestipol. Sulfonamidediuretica dienen daarom minimaal 1 uur voor of vier tot zes uur na deze geneesmiddelen te worden ingenomen.

Niet-depolariserende spierrelaxantia

Thiaziden kunnen de reactiviteit op niet-depolariserende skeletspierrelaxantia verhogen (bijvoorbeeld tubocurarine)

Torsades de pointes inducerende geneesmiddelen

In verband met het risico op hypokaliëmie, moet voorzichtigheid worden betracht als hydrochloorthiazide gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die torsades de pointes induceren, bijv. sommige antiarrhythmica, sommige antipsychotica en andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze torsades de pointes induceren.

Sotalol

Thiazidegeïnduceerde hypokaliëmie kan de kans op sotalol-geïnduceerde aritmieën verhogen.

Lisinopril/Hydrochloorthiazide

Lithium

Reversibele toename van serumlithiumgehalte en -toxiciteit zijn gemeld tijdens het gelijktijdig gebruik van lithium en ACE-remmers. Diuretica en ACE-remmers verminderen de renale klaring van lithium en vormen een hoog risico op lithium toxiciteit.

De combinatie van lisinopril/hydrochloorthiazide met lithium wordt daarom niet aanbevolen en zorgvuldige controle van de lithiumspiegel niveaus moeten worden uitgevoerd als de combinatie noodzakelijk is (zie rubriek 4.4).

Trimethoprim

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

hyperkaliëmie omdat bekend is dat trimethoprim een kaliumsparende diureticum is zoals amiloride.

Vermogen om te rijden en machines te bedienen

Lisinopril/hydrochloorthiazide combinatieproducten kunnen een mild tot matig effect hebben op het vermogen om te rijden en machines te bedienen. Het vermogen om te rijden en machines te bedienen kan verminderd zijn wanneer het gebruikt wordt in combinatie met alcohol (zie rubriek 4.7).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Er kunnen geen duidelijke conclusies getrokken worden uit resultaten van epidemiologisch onderzoek naar de kans op teratogene effecten als gevolg van blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap; een kleine toename in het risico kan echter niet worden uitgesloten. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een andere anti-hypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van de ACE-remmer therapie noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld dient de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk gestaakt te worden, en moet, indien nodig, begonnen worden met een alternatieve therapie.

Het is bekend dat blootstelling aan ACE-remmers gedurende het tweede en derde trimester foetale toxiciteit (verslechterde nierfunctie, oligohydramniet, 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 ook rubriek 4.3 en 4.4).

Hydrochloorthiazide:

De ervaring met hydrochloorthiazide tijdens de zwangerschap, vooral tijdens het eerste trimester, is beperkt. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd.

Hydrochloorthiazide passeert de placenta. Op basis van het farmacologische werkingsmechanisme van hydrochloorthiazide kan het gebruik ervan tijdens het tweede en derde trimester een invloed hebben op de foetoplacentale perfusie en kan het foetale en neonatale effecten veroorzaken, zoals icterus, een verstoorde 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 hypertensie bij zwangere vrouwen, behalve in het zeldzame geval dat er geen andere behandeling mogelijk is.

Hydrochloorthiazide kan in geval van langdurige blootstelling tijdens het derde trimester van de zwangerschap een foeto-placentaire ischemie en een risico op groeivertraging veroorzaken. Bovendien is melding gemaakt van zeldzame gevallen van hypoglykemie en trombocytopenie bij neonaten door blootstelling aan het einde van de zwangerschap.

Hydrochloorthiazide kan het plasmavolume verminderen, evenals de utero-placentaire doorbloeding.

Borstvoeding

ACE-remmers:

Omdat er geen informatie beschikbaar is over het gebruik van lisinopril/hydrochloorthiazide tijdens het geven van borstvoeding, wordt Lisinopril/Hydrochloorthiazide Viatris 20 mg/12,5 mg niet aanbevolen en genieten alternatieve behandelingen met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens borstvoeding de voorkeur, met name wanneer het gaat om het voeden van pasgeborenen of vroeggeborenen.

Hydrochloorthiazide:

Hydrochloorthiazide wordt bij mensen in kleine hoeveelheden uitgescheiden in moedermelk.

Thiaziden in hoge doses kunnen de melkproductie remmen door het veroorzaken van sterke diurese.

Het wordt afgeraden om lisinopril/hydrochloorthiazide te gebruiken gedurende de periode dat borstvoeding wordt gegeven. Wanneer lisinopril/hydrochloorthiazide wordt gebruikt tijdens het geven van borstvoeding, dient de dosering zo laag mogelijk te worden gehouden.

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

Zoals bij andere antihypertensiva, kunnen producten met de combinatie lisinopril/hydrochloorthiazide een mild tot matig effect hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen, vooral aan het begin van de behandeling of wanneer de dosis is aangepast en ook in combinatie met alcohol, maar deze effecten hangen af van de gevoeligheid van de persoon.

Tijdens het besturen van voertuigen en het bedienen van machines dient rekening te worden gehouden dat soms duizeligheid of vermoeidheid kunnen voorkomen.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn gerapporteerd tijdens de behandeling met lisinopril en/of hydrochloorthiazide, met de volgende frequenties:

zeer vaak ($> 1/10$), vaak ($> 1/100$; $< 1/10$), soms ($> 1/1000$; $< 1/100$), zelden ($> 1/10.000$; $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), onbekend (op basis van de bekende gegevens kan de frequentie niet worden vastgesteld) inclusief geïsoleerde gevallen.

De meest gemelde bijwerkingen zijn hoest, duizeligheid, hypotensie, en hoofdpijn die kan optreden bij 1 tot 10% van de behandelde patiënten. In klinische studies waren de bijwerkingen meestal mild en van voorbijgaande aard, en in de meeste gevallen was het niet nodig de behandeling te onderbreken.

Lisinopril

<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	
Zelden	Afname in hemoglobine, afname in hematocriet.
Zeer zelden	Beenmergdepressie, anemie, trombocytopenie, leukopenie, neutropenie, agranulocytose (zie rubriek 4.4), hemolytische anemie, lymfadenopathie, auto-immun ziekte.
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	
Niet bekend	Anafylactische/ anafylactoïde reactie
<i>Endocriene aandoeningen</i>	
Zelden	Syndroom van ongeschikte antidiuretisch hormoon secretie (SIADH).
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	
Zeer zelden:	hypoglykemie.

<i>Psychische stoornissen</i>	
Soms	Slaapstoornissen, stemmingsveranderingen..
Zelden	Mentale verwardheid.
Onbekend	symptomen van depressie en hallucinaties.
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
Vaak	Duizeligheid, hoofdpijn en syncope.
Soms	Paresthesieën, vertigo, smaakveranderingen.
Zelden	Geurverstoringen.
<i>Bloedvataandoeningen</i>	
Vaak	Orthostatische effecten (waaronder orthostatische hypotensie).
Soms	Myocardinfarct of cerebrovasculair accident, mogelijk secundair aan excessieve hypotensie bij patiënten met hoog risico (zie rubriek 4.4), Syndroom van Raynaud.
Niet bekend	Blozen.
<i>Hartaandoeningen</i>	
Soms	Hartkloppingen, tachycardie.
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	
Vaak:	Hoest (zie rubriek 4.4).
Soms	Rhinitis.
Zeer zelden	Bronchospasmen, sinusitis, allergie, alveolitis/eosinofiele longontsteking.
<i>Maaqdarmstelselaandoeningen</i>	
Vaak	Diarree, braken.
Soms	Misselijkheid, spijsverteringsstoornis, pijn in de buik
Zelden	Droge mond
Zeer zelden	Pancreatitis, intestinaal angio-oedeem.
<i>Lever en galaandoeningen</i>	
Soms	Verhoogde lever enzymen en bilirubine.
Zeer zelden	Hepatitis – ofwel hepatocellulair of cholestatisch, geelzucht, leverfalen (zie rubriek 4.4)*.
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	
Soms	Huiduitslag, pruritus.
Zelden	Overgevoeligheid/angioneurotisch oedeem: angioneurotisch oedeem van het gezicht, de extremiteiten, lippen, tong, glottis en/of larynx (zie rubriek 4.4), urticaria, alopecia, psoriasis.
Zeer zelden	Diaforese, pemphigus, toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnson syndroom, erythema multiforme, cutane pseudolymfomen**.
<i>Nier en urinewegaandoeningen:</i>	
Vaak	renale dysfunctie
Zelden	Uremie, acuut nierfalen.
Zeer zelden	Oligurie/anurie.
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>	
Soms	Impotentie.
Zelden	Gynaecomastie.

<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaataandoeningen</i>	
Soms	Asthenie, vermoeidheid.
<i>Onderzoeken</i>	
Soms	Toename in bloedureum, toename in serum creatinine, hyperkaliëmie;
Zelden	Hyponatriëmie.

*Zeer zelden is er gemeld dat bij sommige patiënten de ongewenste ontwikkeling van hepatitis verslechterd is tot leverfalen. Patiënten die de combinatie lisinopril/hydrochloorthiazide krijgen en waarbij geelzucht ontstaat of aantoonbare verhogingen in leverenzymen, dienen de behandeling met lisinopril/hydrochloorthiazide te staken en dienen geschikte medische opvolging te krijgen.

** Een verzameling symptomen is gemeld waaronder een of meerdere van de volgende: koorts, vasculitis, myalgie, artralgie/artritis, positieve antinucleaire antilichamen (ANA), verhoogde rode bloedcel sedimentatie (ESR), eosinofilie en leukocytose, huiduitslag, lichtgevoeligheid of andere dermatologische manifestaties kunnen ontstaan.

Hydrochloorthiazide

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zeer zelden: Acute respiratory distress'-syndroom (ARDS) (zie rubriek 4.4).

Hydrochloorthiazide (frequenties onbekend):

<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>	Sialoadenitis.
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Niet-melanome huidkanker (basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom)***.
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	Leukopenie, neutropenie/agranulocytose, trombocytopenie, aplastische anemie, hemolytische anemie, beenmergdepressie.
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	Anorexie, hyperglykemie, glykosurie, hyperurikemie, verstoring elektrolytenbalans (waaronder hyponatriëmie, hypokaliëmie, hypochloremische alkalose en hypomagnesiëmie), toename in cholesterol en triglyceriden, jicht.
<i>Psychische stoornissen</i>	Rusteloosheid, depressie en slaapstoornissen.
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Verlies eetlust, paresthesie, licht gevoel in het hoofd.
<i>Oogaandoeningen</i>	Xantopsie, tijdelijk wazig zien, acute myopie, acuut hoek-sluiting glaucoom, choroïdale effusie.
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>	Vertigo.
<i>Hartaandoeningen</i>	Orthostatische hypotensie.
<i>Bloedvataandoeningen</i>	Necrotiserende angiitis (vasculitis, cutane vasculitis).
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	Ademhalingsstoornissen (waaronder pneumonitis en longoedeem).
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>	Gastrische irritatie, diarree, obstipatie, pancreatitis.
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	Geelzucht (intrahepatische cholestatische geelzucht).
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	Fotosensibiliteit, huiduitslag, systemische lupus erythematosus, cutane lupus erythematosus-

	achtige reacties, reactivatie van cutane lupus erythematosus, urticaria, anafylactische reacties, toxische epidermale necrolyse.
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>	Spierspasmen, spierzwakte.
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>	Verminderde nierfunctie, interstitiële nefritis.
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	Koorts, zwakheid.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Niet-melanoom 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

Symptomen

Lisinopril: Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over overdosering bij de mens. Symptomen geassocieerd met overdosering van ACE remmers kunnen hypotensie, circulatoire shock, elektrolytverstoringen, nierfalen, hyperventilatie, tachycardie, palpitaties, bradycardie, duizeligheid, angst en hoest zijn.

Hydrochloorthiazide: De meest voorkomende tekenen en symptomen zijn die, die het gevolg zijn van elektrolytreductie (hypokaliëmie, hypochloremie, hyponatriëmie) en dehydratie als gevolg van significante diurese.

Bijkomende symptomen van hydrochloorthiazide overdosis zijn toegenomen diurese, afname van het bewustzijn (incl. coma), convulsies, parese, hartritmestoornissen en nierfalen. Wanneer men ook digitalis heeft ingenomen, kan hypokaliëmie hartritmestoornissen accentueren.

Behandeling

Er is geen specifieke informatie beschikbaar over de behandeling van overdosering met lisinopril/hydrochloorthiazide. Behandeling is symptomatisch en ondersteunend. Behandeling met Lisinopril/Hydrochloorthiazide Viatris dient gestaakt te worden en de patiënt dient zeer nauwlettend te worden geobserveerd. Therapeutische maatregelen zijn afhankelijk van de aard en de ernst van de symptomen. Er dienen maatregelen genomen te worden om absorptie te voorkomen en om eliminatie te bevorderen. De aanbevolen maatregelen omvatten het opwekken van braken en/of maagspoeling als het geneesmiddel recentelijk is ingenomen, bij dehydratie dient de verstoring van de elektrolytenbalans en hypotensie op de gebruikelijke manier te worden behandeld.

De aanbevolen behandeling van overdosering is intraveneuze infusie van normale zoutoplossing. Als hypotensie voorkomt, moet de patiënt achterover geplaatst worden.

Indien beschikbaar, kan behandeling met angiotensine II-infuus en/of intraveneuze catecholamines ook overwogen worden. Als de inname recent heeft plaatsgevonden, neem dan maatregelen die gericht zijn op de eliminatie van lisinopril (bijvoorbeeld braken, maagspoeling, toediening van absorbens en natriumsulfaat).

Lisinopril kan door middel van hemodialyse uit de algemene omloop worden verwijderd (zie rubriek

4.4). Een pacemaker is geïndiceerd bij therapieresistente bradycardie.

Vitale kenmerken, serum elektrolyten en creatinine concentraties dienen regelmatig gecontroleerd te worden.

Bradycardie of overmatige vagale reacties moeten worden behandeld met atropine.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: ACE-remmers en diuretica, lisinopril en diuretica, ATC-code C09B A03

Lisinopril/Hydrochlorothiazide is een gefixeerde dosis combinatieproduct dat lisinopril bevat, een remmer van angiotensine converterend enzym (ACE) en hydrochloorthiazide, het thiazide diureticum, vertonen een complementair werkingsmechanisme, met als resultaat een additief antihypertensief effect.

Lisinopril

Werkingsmechanisme:

Lisinopril is een peptidyl dipeptidase remmer. Het remt angiotensin converterend enzym (ACE) wat de omzetting katalyseert van angiotensine I naar het vasoconstrictor peptide angiotensine II.

Angiotensine II en stimuleert ook de aldosteronsecretie door de adrenerge cortex.

Remming van ACE resulteert in verminderde concentraties van angiotensine II wat weer resulteert in verminderde vasopressor activiteit en verminderde aldosteron secretie. Deze laatste afname kan leiden tot een verhoging van de plasma kalium concentraties.

Farmacodynamische effecten

Terwijl het mechanisme waardoor lisinopril de bloeddruk verlaagt waarschijnlijk in de eerste plaats het gevolg is van de suppressie van het renine- angiotensine-aldosteronsysteem, heeft lisinopril een anti-hypertensieve werking zelfs bij patiënten met een laag-reninehypertensie. Het Angiotensin Converterend Enzym is identiek aan kininase II, een enzym dat bradykinine afbreekt. Of verhoogde concentraties aan bradykinine (een krachtige vasodilatator eiwit) een rol spelen bij de therapeutische effecten van lisinopril, moet nog worden uitgezocht.

Gelijktijdig gebruik van lisinopril en hydrochloorthiazide leidt tot een grotere afname van de bloeddruk dan bij monotherapie. In de regel vermindert lisinopril het door hydrochloorthiazide veroorzaakte kaliumverlies.

Het effect van een vaste dosis combinatie lisinopril / hydrochloorthiazide op mortaliteit en cardiovasculaire morbiditeit is momenteel onbekend.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Middelen die op het renine-angiotensinesysteem (RAS) werken

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 thiazidediureticum en een antihypertensief middel. Het heeft effect op het distale renale tubulaire elektrolyt reabsorptie mechanisme en verhoogt de excretie van natrium en chloride in ongeveer dezelfde mate. De excretie van calcium kan verminderd zijn. Natriurese kan gepaard gaan met enig verlies van kalium en bicarbonaat. Het mechanisme van het antihypertensieve effect van de thiaziden is onbekend.

Farmacodynamisch effect

Thiazides hebben meestal geen effect op de normale bloeddruk.

Klinische effectiviteit 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 risico gestuurde bemonsteringsstrategie. Er werd een cumulatief dosisafhankelijk verband aangetoond met een aangepaste AR van 2,1 (95% BI: 1,7-2,6) stijgend tot AR 3,9 (3,0-4,9) voor hoog gebruik ($\sim 25\,000$ mg) en AR 7,7 (5,7-10,5) voor de hoogste cumulatieve dosis ($\sim 100\,000$ mg) (zie ook rubriek 4.4).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

gelijktijdige toediening van de afzonderlijk werkzame componenten.

Absorptie:

Na orale toediening van lisinopril treden pieks serumconcentraties op binnen ongeveer 7 uur, hoewel er een trend was naar een kleine vertraging in de tijd die nodig was om piek serumconcentraties bij acute myocardinfarctpatiënten te bereiken. Op basis van urineterugwinning, is de gemiddelde mate van absorptie van lisinopril ongeveer 25% met 6-60% variabiliteit tussen patiënten over het onderzochte dosisbereik (5-80 mg). De absolute biologische beschikbaarheid is ongeveer 16% verminderd bij patiënten met hartfalen.

De absorptie van lisinopril wordt niet beïnvloed door de aanwezigheid van voedsel.

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

Distributie:

Eiwitbinding: Lisinopril lijkt niet te binden aan andere serumproteïnen, anders dan aan het circulerende Angiotensine Converterend Enzym (ACE). Studies in ratten wijzen erop dat lisinopril de bloed-hersen barrière slecht passeert. Het verminderde verdelingsvolume bij ouderen kan een hogere plasmaconcentratie ten opzichte van jongere patiënten tot gevolg hebben. Hydrochloorthiazide passeert de placenta maar niet de bloed-hersen barrière.

Halfwaardetijd:

Lisinopril: Bij meervoudige doses 12 uur. Hydrochloorthiazide: 5 ½ - 15 uur.

Metabolisme/eliminatie:

Beide actieve componenten worden onveranderd via de nieren uitgescheiden. De klaring van lisinopril in gezonde proefpersonen is ongeveer 50 ml/min. Afnemende serum concentraties laten een verlengde terminale fase zien, wat niet bijdraagt aan de accumulatie van het geneesmiddel. Deze terminale fase vertegenwoordigt waarschijnlijk een verzadigbare binding aan ACE en is niet evenredig met de dosis. Ongeveer 60% van de oraal toegediende dosis hydrochloorthiazide wordt binnen 24 uur uitgescheiden.

Leverfunctiestoornis

Verslechtering van de leverfunctie bij cirrosepatiënten resulteerde in een afname van de absorptie van lisinopril (ongeveer 30% zoals bepaald door urineterugwinning) maar een toename in blootstelling (ongeveer 50%) vergeleken met gezonde proefpersonen als gevolg van verminderde opruiming.

Nierfunctiestoornis

Verminderde nierfunctie vermindert de eliminatie van lisinopril, dat wordt uitgescheiden via de nieren, maar deze afname wordt pas klinisch belangrijk wanneer de glomerulaire filtratiesnelheid lager is dan 30 ml/min.

Tabel 1 Farmacokinetische parameters van lisinopril voor verschillende groepen nierpatiënten na toediening van een meervoudige dosis van 5 mg.

Nierfunctie gemeten in creatinineklaring	n	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (uur)	AUC (0-24 uur) (ng/uur/ml)	t _{1/2} (uur)
>80 ml/min	6	40,3	6	492+/-172	6,0+/-1,1
30-80 ml/min	6	36,6	8	555+/-364	11,8+/-1,9
5-30 ml/min	6	106,7	8	2228+/-938	19,5+/-5,2

Met een creatinineklaring van 30-80 ml/min, nam de gemiddelde AUC met maar 13% toe, terwijl een 4-5-voudige toename van de gemiddelde AUC werd waargenomen met een creatinine klaring van 5-30 ml/min.

Lisinopril kan door dialyse worden verwijderd. Tijdens 4 uur hemodialyse daalden plasma lisinoprilconcentraties gemiddeld met 60%, met een dialyseklaring tussen 40 en 55 ml/min.

Hartfalen

Patiënten met hartfalen hebben een grotere blootstelling aan lisinopril in vergelijking tot gezonde proefpersonen (een stijging van de AUC van gemiddeld 125%), maar op basis van de urine terugwinning van lisinopril, is er een verminderde absorptie van ongeveer 16% vergeleken met gezonde proefpersonen.

Ouderen

Oudere patiënten hebben hogere bloedspiegels en hogere waarden voor het oppervlak onder de plasmaconcentratie-tijdcurve (verhoogd met ongeveer 60%) vergeleken met jongere proefpersonen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek onthullen geen speciale gevaren voor de mens op basis van conventionele onderzoeken naar veiligheidsfarmacologie, herhaalde dosistoxiciteit, genotoxiciteit, carcinogeniciteit en toxiciteit met betrekking tot voortplanting.

Uit dierstudies is gebleken dat ACE-remmers ernstige schade kunnen veroorzaken aan de late foetale ontwikkeling, wat kan resulteren in foetale dood en congenitale afwijkingen, met name van de schedel. Foeto-toxiciteit, intra-uteriene groeivertraging en patent ductus arteriosus zijn ook gemeld. Van deze ontwikkelingsafwijkingen wordt vermoed dat deze gedeeltelijk door een directe werking van ACE-remmers op het foetale renine-angiotensine systeem wordt veroorzaakt en gedeeltelijk door ischemie, die gevolg is van zwangerschapshypotensie en verlaging van de foetale placentaire doorbloeding en verminderde zuurstof-/voedingsstofafgifte aan de foetus (zie rubriek 4.6).

Lisinopril en hydrochloorthiazide zijn beide geneesmiddelen waarmee uitgebreide klinische ervaring is opgedaan, zowel afzonderlijk als in combinatie. Alle relevante informatie voor de voorschrijver staat elders in de samenvatting voor de productkenmerken.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Calciumwaterstoffsfaatdihydraat (E341)
Mannitol (E421)
Maïszetmeel
Gepregelatiniseerd zetmeel (E551)
Magnesiumstearaat (E470b)
IJzeroxide rood (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/aluminiumblisterverpakking: 10, 14, 28, 30, 50, 56 en 100 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Viatis Ltd
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Ierland

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

RVG 30613 Lisinopril/Hydrochloorthiazide Viatris 20/12,5 mg tabletten

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 september 2004
Datum van laatste verlenging: 9 december 2008

10. DATUM VAN DE HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 1 en 7: 10 november 2023