
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

- Zestoretic 20/12,5, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Zestoretic 20/12,5, tabletten; één tablet bevat:

- Lisinoprildihydraat overeenkomend met 20 mg lisinopril
- Hydrochloorthiazide 12,5 mg

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

20 mg / 12,5 mg

Witte tablet

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie.

Zestoretic met vaste doseringscombinatie (10 mg of 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

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

Zestoretic dient eenmaal daags ingenomen te 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.

10 mg/12,5 mg tabletten kunnen toegediend worden bij patiënten waarbij de bloeddruk niet afdoende wordt gecontroleerd door 10 mg lisinopril alleen.

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.

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 2,5 – 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 4.4).

Oudere patiënten

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”.

Kinderen

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

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor lisinopril, voor een van de hulpstoffen of voor andere ACE-remmers
- Overgevoeligheid voor hydrochloorthiazide of andere sulfonamidederivaten
- Anurie
- Angioneurotisch oedeem als gevolg van behandeling met een ACE-remmer in het verleden
- Erfelijk/idiopathisch angioneurotisch oedeem
- Ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min)
- Ernstige leverfunctiestoornis
- Het tweede of derde trimester van de zwangerschap (zie 4.6)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Lisinopril

Symptomatische hypotensie

Symptomatische hypotensie wordt zelden waargenomen bij patiënten met ongecompliceerde hypertensie. Bij hypertensieve patiënten die Lisinopril toegediend krijgen treedt hypotensie eerder op bij patiënten met volumedepletie, b.v. door diuretische therapie, zoutarm dieet, dialyse, diarree of braken, of indien sprake is van ernstige renine-afhankelijke hypertensie (zie 4.5 en 4.8). 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, die over het

algemeen zonder problemen gegeven kunnen worden zodra de bloeddruk is toegenomen na volume-expansie.

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

Zie 4.2.

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 hartfalen, 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 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 renovasculaire aandoeningen. Het kan noodzakelijk zijn om de dosering te verlagen of de behandeling te staken van het diureticum en/of dat van Lisinopril.

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.

Overgevoeligheid/angio-oedeem

In zeldzame gevallen 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 corticosteroiden 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 duurzaam 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 4.3).

Anafylactische reacties bij hemodialysepatiënten

Bij patiënten die gedialyseerd worden met high-flux membranen (b.v. AN 69) 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.

Desensibilisatie

Patiënten die ACE-remmers toegediend kregen tijdens een desensibilisatiekuur (b.v. hymenoptera-ergif) 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.

Leverfalen

In zeer 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 toegediend krijgen en geelzucht of uitgesproken verhogingen van leverenzymen ontwikkelen dienen te stoppen met het gebruik van Lisinopril en de juiste medische vervolgbehandeling te ontvangen.

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 procainamide, 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.

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.

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.

Hyperkaliëmie

Verhogingen van de serum kaliumspiegel zijn waargenomen bij sommige patiënten die behandeld werden met ACE-remmers, inclusief Lisinopril. Patiënten die een risico lopen op het ontstaan van hyperkaliëmie zijn onder andere patiënten met nierfunctiestoornissen, diabetes mellitus, degenen die gelijktijdig kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumbevattende vervangingsmiddelen voor zout gebruiken, alsmede patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken die in verband gebracht zijn met toenames in de serum kaliumspiegel (b.v. heparine). Indien gelijktijdig gebruik van de hierboven genoemde middelen nodig wordt geacht, wordt periodieke controle van de serum kaliumspiegel aanbevolen (zie 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 4.5).

Lithium

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

Zwangerschap en lactatie

Lisinopril dient niet gebruikt te worden gedurende het eerste trimester van de zwangerschap. Lisinopril is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie 4.3). Indien zwangerschap wordt geconstateerd dient de behandeling met lisinopril zo snel mogelijk gestaakt te worden (zie 4.6).

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

Hydrochloorthiazide

Verminderde nierfunctie

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 4.3)

Verminderde leverfunctie

Thiaziden dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een gestoorde leverfunctie of progressieve leverfunctiestoornissen, aangezien kleine schommelingen in de vocht- en elektrolytenbalans hepatisch coma kunnen induceren (zie 4.3).

Metabole en endocriene effecten

Thiazide therapie kan de glucosetolerantie verminderen. Bij diabetici kunnen dosisaanpassingen van insuline of orale hypoglycemische middelen nodig zijn. Latente diabetes mellitus kan manifest worden tijdens thiazide therapie.

Toename van cholesterol en triglyceridespiegels is geassocieerd met thiazidediuretica therapie. Bij sommige patiënten die worden behandeld met thiazidediuretica kan hyperurikemie optreden, of manifeste jicht ontstaan.

Verstoring van de elektrolytenbalans

Zoals geldt voor elke patiënt die met diuretica wordt behandeld, dient periodieke bepaling van serumelektrolyten met gepaste intervals 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 corticosteroïden of ACTH (zie 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 intermitterend een 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.

Antidopingtest

Hydrochloorthiazide aanwezig in dit geneesmiddel kan een positief analyseresultaat geven in antidopingtesten.

Andere

Overgevoeligheidsreacties kunnen optreden bij patiënten met of zonder een voorgeschiedenis van allergische of bronchiale astma. De mogelijkheid van exacerbatie of activatie van systemische lupus erythematodes is gerapporteerd.

Lisinopril/hydrochloorthiazide*Hypotensie en verstoringen van de elektrolyten-/vochtbalans*

Symptomatische hypotensie kan soms na de eerste dosis lisinopril/hydrochloorthiazide optreden. Bij hypertensiepatiënten is de kans op hypotensie groter in aanwezigheid van verstoringen van de vocht- of elektrolytenbalans, zoals volumedepletie, hyponatriëmie, hypochloremische alkalose, hypomagnesiëmie of hypokaliëmie, die kunnen optreden als gevolg van een diuretische therapie, een zoutbeperkt dieet, dialyse of tijdens intercurrente diarree of braken. Bepaling van de serumelektrolyten dient bij dergelijke patiënten op gezette tijden te worden uitgevoerd.

Bij patiënten met een verhoogd risico op symptomatische hypotensie dient het starten van de therapie en het aanpassen van de dosering onder strikt medisch toezicht plaats te vinden.

Bijzonder aandacht dient te worden besteed aan de behandeling van patiënten met een ischemische hartziekte of een cerebrovasculaire aandoening omdat een buitensporige bloeddrukdaling een myocardinfarct of cerebrovasculair accident zou kunnen veroorzaken.

Indien ernstige hypotensie optreedt, dient de patiënt te worden neergelegd en dient een intraveneus infuus met fysiologisch zout te worden gegeven. Een voorbijgaande hypotensieve reactie is geen contra-indicatie voor het geven van verdere doses. Als het bloedvolume en de bloeddruk effectief zijn hersteld, kan de therapie wellicht met een verlaagde dosering worden hervat of heel goed eenvoudigweg met een van beide bestanddelen alleen worden voortgezet.

Net zoals het geval is met andere vasodilatoren dient voorzichtigheid in acht te worden genomen bij de toediening van lisinopril/hydrochloorthiazide aan patiënten met een aortastenose of hypertrofische cardiomyopathie.

Verminderde nierfunctie

Thiaziden zijn ineffectief bij patiënten met een creatinineklaring van minder dan 30 ml/min (d.w.z. een matige of ernstige nierinsufficiëntie) (zie 4.3). Zestoretic dient niet te worden toegediend bij patiënten met een creatinineklaring van 30-80 ml/minuut totdat uit aanpassing van de dosering van de afzonderlijke bestanddelen gebleken is dat aan de in het combinatiepreparaat aanwezige doses behoefte bestaat.

Sommige patiënten zonder een duidelijke vooraf bestaande renovasculaire aandoening ontwikkelden een lichte en voorbijgaande toename in het bloedureumgehalte en serumcreatinine wanneer lisinopril gelijktijdig gegeven werd met een diureticum. Indien dit zich voordoet gedurende het gebruik van lisinopril/hydrochloorthiazide dient de behandeling te worden gestopt. Hervatting van de behandeling bij verlaagde dosering kan mogelijk zijn, of, indien geschikt kan één van de componenten alleen gebruikt worden.

Risico op hypokaliëmie

De combinatie van een ACE-remmer met een thiazide sluit het optreden van hypokaliëmie niet uit. Regelmatige controle van kalium dient plaats te vinden.

Neutropenie/Agranulocytose

De vaste dosiscombinatie van lisinopril en hydrochloorthiazide dient gestaakt te worden indien neutropenie (neutrofielen minder dan 1000/mm³) wordt waargenomen of vermoed.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De volgende interacties tussen Zestoretic tabletten, andere ACE-remmers of hydrochloorthiazide bevattende producten zijn gemeld.

Lisinopril

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 4.4).

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

Chronische toediening van NSAID's 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.

Andere antihypertensiva

Gelijktijdig gebruik van deze middelen kan de hypotensieve effecten van Lisinopril vergroten. Gelijktijdig gebruik met nitroglycerine en andere nitraten, of andere vasodilatoren, kan de bloeddruk verder verlagen.

Tricyclische antidepressiva/Antipsychotica/Anesthetica

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

Sympathicomimetica

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

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.

Nitraten, acetylsalicylzuur, thrombolytica en/of bètablokkers

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

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 nierfalen en hyperkaliëmie.

Lovastatine

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

Procaïnamide, cytostatica of immunosuppressiva

Gelijktijdig gebruik met ACE-remmers kan leiden tot een verhoogde kans op leukopenie.

Hemodialyse

Het gebruik van Zestoretic 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.

Hydrochloorthiazide*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.

Hartglycosiden

Verhoogde kans op digitalisintoxicatie gepaard gaand 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 (b.v. tubocurarinechloride)

De werking van deze geneesmiddelen kan door hydrochloorthiazide versterkt worden.

Geneesmiddelen die zijn geassocieerd met torsades de pointes

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

Sotalol

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

Lisinopril/hydrochloorthiazide

Kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica of kaliumbevattende zoutsubstituten

Hoewel tijdens klinisch onderzoek met ACE-remmers het serumkalium doorgaans binnen de normale grenswaarden bleef, trad hyperkaliëmie toch op bij sommige patiënten. Risicofactoren voor het ontstaan van hyperkaliëmie zijn o.a. nierinsufficiëntie, diabetes mellitus en gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica (b.v. spironolacton, triamteren of amiloride), kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutsubstituten. Het gebruik van kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica of kaliumbevattende zoutsubstituten, in het bijzonder bij patiënten met een verminderde nierwerking, kan leiden tot een aanmerkelijke toename van het serum kalium.

Indien Lisinopril toegediend wordt met een niet-kaliumsparend diureticum, kan de diureticumgeïnduceerde hypokaliëmie verminderd worden.

Lithium

Reversibele toenames 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 4.4).

Trimethoprim

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

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Het gebruik van Zestoretic wordt niet aanbevolen gedurende het eerste trimester van de zwangerschap. Indien een zwangerschap wordt overwogen of wordt bevestigd dient een alternatieve behandeling zo snel mogelijk te worden aangevangen. Er zijn geen gecontroleerde studies met ACE-remmers tijdens de zwangerschap bij de mens uitgevoerd. Echter, een beperkt aantal casussen waarbij blootstelling tijdens het eerste trimester heeft plaatsgevonden hebben geen misvormingen laten zien overeenkomend met menselijke foetale toxiciteit zoals hieronder beschreven is:

Zestoretic is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie 4.3). Het is bekend dat langdurige blootstelling aan lisinopril tijdens het tweede en derde trimester humane foetotoxiciteit (verminderde nierfunctie, oligohydramnie, vertraging in de schedelverbening) en toxiciteit in neonaten (neonatale nierafwijkingen, hypotensie, hyperkaliëmie) veroorzaakt (zie 5.3).

Langdurig gebruik van hydrochloorthiazide tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap kan foetoplacentaire ischemie en kans op groeivertraging veroorzaken. Bij blootstelling vlak voor de bevalling zijn zeldzame gevallen van neonatale hypoglycemie en trombocytopenie waargenomen.

Hydrochloorthiazide kan zowel het plasmavolume als de uteroplacentale bloedstroom verminderen. Indien blootstelling aan lisinopril/hydrochloorthiazide plaatsvindt na het eerste trimester van de zwangerschap, wordt aanbevolen om de nierfunctie en de schedel te controleren met behulp van ultrasound.

Pasgeborenen van wie de moeder Lisinopril heeft gebruikt, dienen nauwgezet te worden gecontroleerd op hypotensie, oligurie en hyperkaliëmie. Lisinopril, dat de placenta passeert, is met een enigszins gunstig klinisch resultaat door peritoneale dialyse uit de neonatale circulatie verwijderd en kan theoretisch door wisseltransfusie verwijderd worden.

Borstvoeding

Het is niet bekend of bij de mens lisinopril wordt uitgescheiden in moedermelk. Lisinopril wordt uitgescheiden in melk van lacterende ratten. Hydrochloorthiazide wordt uitgescheiden in moedermelk en kan ongunstige farmacologische effecten veroorzaken bij de zuigeling. Daarom dient borstvoeding te worden gestopt tijdens het gebruik van Zestoretic tabletten. Hydrochloorthiazide kan de melkproductie verlagen.

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

Net als met andere antihypertensiva, kunnen de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen verminderd zijn, b.v. 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.

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 (>10%), vaak (>1%, <10%), soms (>0.1, <1%), zelden (>0.01, <0.1%) en zeer zelden (<0.01%) inclusief geïsoleerde gevallen.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Soms: jicht

Zenuwstelselaandoeningen en psychische stoornissen

Vaak: duizeligheid, die in het algemeen reageerde 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

Soms: huiduitslag

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

Infecties en parasitaire aandoeningen: sialo-adenitis

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 en hypokaliëmie), toenames van de cholesterol- en triglyceridespiegels

Psychische stoornissen: rusteloosheid, depressie, slaapstoornissen

Zenuwstelselaandoeningen: verlies van eeflust, paresthesie, draaiërig

Oogaandoeningen: xanthopsie, voorbijgaand wazig zien

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen: vertigo

Hartaandoeningen: orthostatische hypotensie, hartritmestoornissen

Bloedvataandoeningen: necrotiserende angiitis (vasculitis, cutane vasculitis)

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen: ademhalingsmoeilijkheden (waaronder pneumonitis en pulmonair oedeem)

Maagdarmsstelselaandoeningen: 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 bindweefselaandoeningen: spierspasme

Nier- en urinewegaandoeningen: nierdisfunctie, interstitiële nefritis

Algemene aandoeningen: koorts, zwakte

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 4.4), hemolytische anemie, lymfadenopathie, auto-immuunziekte

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Zeer zelden: hypoglycemie

Zenuwstelselaandoeningen en psychische stoornissen:

Vaak: duizeligheid, hoofdpijn

Soms: stemmingswisselingen, paresthesie, vertigo, smaakverstoringen, slaapstoornissen

Zelden: verwardheid

Hart- en bloedvataandoeningen:

Vaak: orthostatische verschijnselen (waaronder hypotensie)

Soms: myocardinfarct of cerebrovasculair accident, mogelijk secundair aan overmatige hypotensie bij patiënten met groot risico (zie 4.4), palpaties, tachycardie. Fenomeen van Raynaud

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Vaak: hoest

Soms: rhinitis

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

Maagdarmstelselaandoeningen:

Vaak: diarree, braken

Soms: misselijkheid, abdominale pijn en indigestie

Zelden: droge mond

Zeer zelden: pancreatitis, angio-oedeem in de darmen, hepatitis – hetzij hepatocellulair of cholestatisch, geelzucht en leverfalen (zie 4.4)

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Soms: rash, pruritus

Zelden: overgevoeligheid/angioneurotisch oedeem: angioneurotisch oedeem in het gezicht, extremiteiten, lippen, tong, glottis en/of strottenhoofd (zie 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

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Soms: vermoeidheid, asthenie

Onderzoeken:

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

Zelden: verhogingen van serumbilirubine, hyponatriëmie

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, palpitations, 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 (b.v. emese, maagspoeling, toediening van absorbentia en natriumsulfaat). Lisinopril kan uit de lichaamscirculatie verwijderd worden middels hemodialyse (zie 4.4). Het gebruik van een pacemaker wordt aanbevolen voor therapieresistente bradycardie. Vitale functies, serumelektrolyten en creatininespiegels dienen frequent gecontroleerd te worden.

Hydrochloorthiazide

De meest voorkomende objectieve en subjectieve symptomen zijn het gevolg van elektrolytendepletie (hypokaliëmie, hypochloremie, hyponatriëmie) en dehydratie door een excessieve diurese. Indien ook digitalis is gegeven, kan hypokaliëmie hartritmestoornissen accentueren.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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 voornamelijk 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.

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.

Metabolisme/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-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 4.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol (E421)
Calciumwaterstoffosfaat (E341b)
(gepregelatineerd) maïszetmeel
magnesiumstearaat (E572)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geen bijzonderheden

6.3 Houdbaarheid

2,5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C in de originele verpakking, ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Zestoretic 20/12,5: doosje met 30 tabletten (drie Al/PVC-doordrukstrips met 10 tabletten). Of doos met 50 tabletten in EAV.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzonderheden.

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

AstraZeneca B.V.
Postbus 599
2700 AN Zoetermeer
Nederland
Tel: 079 – 363 22 22

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

In het register ingeschreven onder:
RVG 13611, Zestoretic 20/12,5, tabletten

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

10 januari 1990, Zestoretic 20/12,5, tabletten

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatst volledige herziening: 9 januari 2008