


Fosinoprilnatrium/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg, tabletten RVG 105685	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2301 Pag. 1 van 22

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 20 mg fosinoprilnatrium en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

### Hulpstoffen met bekend effect:

Elke tablet bevat 238,776 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Perzik gekleurde, ronde, biconvexe, ongecoate tabletten inscriptie met "C 85" op de ene zijde en diepe gast lijn op de andere zijde.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Fosinoprilnatrium/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg is geïndiceerd voor de behandeling van essentiële hypertensie bij patiënten die onvoldoende op behandeling met fosinopril als monotherapie hebben gereageerd.

Deze vaste dosis kan tevens de combinatie van 20 mg fosinopril en 12,5 mg hydrochloorthiazide vervangen bij patiënten die zijn gestabiliseerd op de individuele werkzame bestanddelen die in dezelfde verhouding als afzonderlijke geneesmiddelen worden toegediend.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De vaste dosiscombinatie is niet geschikt voor initiële behandeling.

Individuele dosistitratie met de monocomponenten wordt aanbevolen. Indien klinisch aangewezen kan een rechtstreekse omzetting van monotherapie naar combinatietherapie worden overwogen.

Oraal gebruik.


De tablet moet met voldoende vloeistof worden ingenomen (bijv. een glas water).

#### *Volwassenen*

De gebruikelijke dosis is een tablet Fosinoprilnatrium/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg eenmaal daags.

#### *Patiënten met leverfunctiestoornissen*

Aanpassing van de gebruikelijke dosis is niet nodig.

<b>Fosinoprilnatrium/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg, tabletten RVG 105685</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2301 Pag. 2 van 22

### *Patiënten met nierfunctiestoornissen*

Bij patiënten met een nierfunctiestoornis (creatinineklaring > 30 ml/min en < 80 ml/min) dient de dosis met speciale voorzichtigheid te worden ingesteld en wordt individuele dosistitratie met de monocomponenten aanbevolen voordat de vaste combinatie wordt toegediend.

Fosinoprilnatrium/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min) (zie rubriek 4.3 en 4.4).

### *Ouderen*

Voor oudere patiënten hoeft geen apart doseringsschema te worden aangehouden.

### *Kinderen en adolescenten*

Fosinopril/hydrochloorthiazide wordt niet aanbevolen voor kinderen en adolescenten onder de 18 jaar vanwege het ontbreken van gegevens inzake de veiligheid en werkzaamheid (zie rubriek 4.4).

## **4.3 Contra-indicaties**

### *Fosinopril*

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Geschiedenis van angio-oedeem tijdens een eerdere behandeling met een ACE-remmer
- Erfelijk of idiopathisch angio-oedeem
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4 en 4.6).
- Het gelijktijdig gebruik van Fosinoprilnatrium/Hydrochloorthiazide Aurobindo met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (zie rubrieken 4.5 en 5.1)
- Gelijktijdig gebruik met sacubitril/valsartan. De behandeling met fosinopril/hydrochloorthiazide mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie ook rubriek 4.4 en 4.5).

### *Hydrochloorthiazide*


- Overgevoeligheid voor hydrochloorthiazide of een sulfonamidederivaat
- Ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min)
- Ernstige leverfunctiestoornis/hepatische encefalopathie
- Borstvoeding

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

### *Fosinopril*

#### *Symptomatische hypotensie*

Bij patiënten met ongecompliceerde hypertensie wordt in zeldzame gevallen symptomatische hypotensie waargenomen. Bij hypertensieve patiënten die fosinopril toegediend krijgen, manifesteert hypotensie zich eerder bij patiënten met volumedepletie (zoals bijv. veroorzaakt door diuretische therapie, een zoutarm dieet, dialyse, diarree of braken) of indien er tekenen zijn van ernstige renineafhankelijke hypertensie (zie rubriek 4.5 en rubriek 4.8). Symptomatische hypotensie is waargenomen bij patiënten met hartfalen, met of zonder gerelateerde nierinsufficiëntie. De kans hierop is het grootst bij patiënten met een ernstigere mate van hartfalen, die zich manifesteert in het gebruik van hoge doses lisdiuretica, hyponatriëmie of een verminderde nierfunctie. Patiënten met een verhoogd risico van symptomatische hypotensie dienen bij aanvang van de behandeling en bij aanpassingen van de dosering nauwlettend te worden gecontroleerd. Dit geldt ook voor patiënten met ischemisch hartlijden of cerebrovasculair lijden, bij wie een grote bloeddrukdaling tot een myocardinfarct of een cerebrovasculair accident zou kunnen leiden.

Fosinoprilnatrium/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg, tabletten RVG 105685	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	Rev.nr. 2301    Pag. 3 van 22

Indien hypotensie optreedt, moeten de patiënten in rugligging worden gelegd en, indien nodig, dient intraveneuze infusie van een normale zoutoplossing plaats te vinden. Een tijdelijke hypotensieve reactie is geen contra-indicatie voor toediening van volgende doses, die doorgaans zonder problemen kunnen worden gegeven zodra de bloeddruk na volume-expansie is toegenomen.

Bij sommige patiënten met hartfalen, die een normale of lage bloeddruk hebben, kan een verdere daling van de systemische bloeddruk optreden met fosinopril. Dit effect is te verwachten en is doorgaans geen reden om de behandeling te staken. Indien de hypotensie symptomatisch is, kan het nodig zijn om de dosis van fosinopril te verlagen of de behandeling helemaal te staken.

*Aorta- en mitralisklepstenose /hypertrofische cardiomyopathie*

Fosinopril dient, net als andere ACE-remmers, met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten met een mitraalklepstenose en aandoeningen waarbij de uitstroombaan van het linker ventrikel is geblokkeerd, zoals aortastenose of hypertrofische cardiomyopathie. *Verminderde nierfunctie*

Zie rubriek 4.2 en 4.3.

Bij patiënten met hartfalen kan hypotensie die optreedt na aanvang van de behandeling met een ACE-remmer, tot een verdere verslechtering van de nierfunctie leiden. In dit soort situaties is -veelal reversibel - nierfalen gerapporteerd.

Bij sommige patiënten met bilaterale nierarteriestenose of een stenose van de arterie van een solitaire nier, die met angiotensineconverterend-enzymremmers werden behandeld, zijn een verhoging van het bloedureum en serumcreatinine waargenomen, effecten die na beëindiging van de behandeling in het algemeen reversibel waren. De kans hierop is vooral groot bij patiënten met een slechte nierfunctie. Indien er tevens tekenen zijn van renovasculaire hypertensie, dan bestaat er een verhoogd risico van ernstige hypotensie en nierinsufficiëntie. Bij deze patiënten dient onder strenge medische supervisie met de behandeling te worden begonnen, in lage doses en met voorzichtige dosistitratie. Omdat behandeling met diuretica bij kan dragen aan het bovenstaande, dient de diuretische behandeling te worden beëindigd en moet de nierfunctie tijdens de eerste weken van de behandeling met fosinopril worden gemonitord.


Bij sommige hypertensieve patiënten zonder duidelijk manifeste pre-existente renovasculaire aandoeningen zijn stijgingen van het bloedureum en serumcreatinine opgetreden, die in het algemeen onbeduidend en voorbijgaand waren, met name wanneer fosinopril concomitant met een diureticum werd toegediend. De kans hierop is groter bij patiënten met pre-existente renovasculaire aandoeningen. Het kan noodzakelijk zijn om de dosis te verlagen of de behandeling met het diureticum en/of fosinopril te staken.

*Patiënten met een niertransplantatie*

Omdat er geen ervaring is met het gebruik van fosinopril door patiënten die onlangs een niertransplantatie hebben ondergaan, wordt toediening van fosinopril niet aanbevolen voor deze groep patiënten.

*Overgevoeligheid/angio-oedeem*

In zeldzame gevallen is angio-oedeem van het gelaat, de ledematen, lippen, tong, glottis en/of het strottenhoofd gemeld bij patiënten die met angiotensineconverterend-enzymremmers, inclusief fosinopril, werden behandeld. Dit kan zich op elk moment tijdens de behandeling voordoen. In dergelijke gevallen dient het gebruik van fosinopril onmiddellijk te worden gestaakt, moeten passende maatregelen worden genomen en moet de patiënt adequaat worden gecontroleerd totdat het zeker is dat de symptomen volledig zijn verdwenen. Zelfs in die gevallen waarin alleen zwelling van de tong

<b>Fosinoprilnatrium/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg, tabletten RVG 105685</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2301 Pag. 4 van 22

(zonder negatieve effecten op de ademhaling) optreedt, kan het nodig zijn om de patiënt gedurende langere tijd te observeren, omdat behandeling met antihistaminica en corticosteroiden niet altijd afdoende is.

Zeer zelden zijn sterfgevallen gemeld ten gevolge van angio-oedeem in relatie met oedeem van de larynx of tong. Bij patiënten met betrokkenheid van de tong, glottis of larynx is het zeer wel mogelijk dat een luchtwegobstructie optreedt, in het bijzonder bij patiënten die in het verleden een operatie aan de luchtwegen hebben ondergaan. Indien dit het geval is, moet altijd onmiddellijk eerste hulp (die kan bestaan uit toediening van adrenaline en/of het openhouden van de luchtwegen) worden verleend. De patiënt moet onder directe medische supervisie blijven totdat de symptomen volledig en blijvend zijn verdwenen.

Angiotensineconverterend-enzymremmers veroorzaken een hogere incidentie van angio-oedeem bij negroïde patiënten dan bij niet-negroïde patiënten.

Evenals bij andere ACE-remmers kan de antihypertensieve werking van fosinopril bij negroïde patiënten lager zijn dan bij niet-negroïde patiënten, mogelijk vanwege de hogere incidentie van personen met een lage reninespiegel in de negroïde hypertensieve populatie.

Patiënten die een anamnese van angio-oedeem hebben die geen verband houdt met de toediening van een ACE-remmer, hebben mogelijk een hoger risico met betrekking tot het ontwikkelen van angio-oedeem tijdens het gebruik van een ACE-remmer (zie rubriek 4.3).

#### *Overgevoeligheid/angio-oedeem*

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 fosinoprilnatrium/hydrochloorthiazide worden gestart. Behandeling met fosinoprilnatrium/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.

#### *Anafylactoïde reacties bij hemodialysepatiënten*


Bij patiënten die worden gedialyseerd met hoge-fluxmembranen (bijvoorbeeld AN 69) en die concomitant met een ACE-remmer worden behandeld, zijn anafylactoïde 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-lipoproteïneafereze (LDL-afereze)*

In zeldzame gevallen zijn levensbedreigende anafylactoïde reacties opgetreden bij patiënten die ACE-remmers gebruikten tijdens LDL-afereze met dextraansulfaat. Deze reacties werden voorkomen door de ACE-remmerbehandeling voor het begin van elke aferezesessie tijdelijk te staken.

#### *Desensibilisatie*

Bij patiënten die tijdens een desensibilisatiekuur (bijvoorbeeld met hymenoptera-afgifte) ACE-remmers toegediend kregen, zijn anafylactische reacties opgetreden. Deze reacties werden in deze groep van patiënten voorkomen door tijdelijk met de ACE-remmers te stoppen, maar keerden terug nadat onbedoeld weer met de toediening van het geneesmiddel was begonnen.

<b>Fosinoprilnatrium/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg, tabletten RVG 105685</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2301 Pag. 5 van 22

#### *Leverfalen*

In zeer zeldzame gevallen zijn ACE-remmers in verband gebracht met een syndroom dat begint met cholestatische icterus en zich ontwikkelt tot fulminante levernecrose en (soms) de dood. Het mechanisme dat voor dit syndroom verantwoordelijk is, is niet bekend. Patiënten die fosinopril toegediend krijgen en die daarna icterus of sterke verhogingen van de leverenzymen ontwikkelen, dienen met het gebruik van fosinopril te stoppen en moeten de aangewezen medische vervolgbehandeling krijgen.

#### *Neutropenie/agranulocytose*

Neutropenie/agranulocytose, trombocytopenie en anemie zijn gemeld bij patiënten die ACE-remmers kregen. Bij patiënten met een normale nierfunctie die geen andere complicaties hebben, komt neutropenie zelden voor. Neutropenie en agranulocytose zijn reversibel nadat de behandeling met de ACE-remmer is gestaakt. Fosinopril dient met uiterste voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met collageen vasculaire aandoeningen, patiënten die met immunosuppressiva worden behandeld, patiënten die met allopurinol of procaïnamide worden behandeld en patiënten die een combinatie van deze complicerende factoren hebben, in het bijzonder indien er tekenen zijn van preëxistente nierinsufficiëntie. Een aantal van deze patiënten ontwikkelde ernstige infecties, die in enkele gevallen niet reageerden op intensieve behandeling met antibiotica. Indien fosinopril voor dit type patiënten wordt gebruikt, wordt aanbevolen om het aantal witte bloedcellen te controleren, en de patiënten te instrueren om elk symptoom dat op een infectie zou kunnen wijzen, te melden.

#### *Hoest*

Hoest is gemeld bij het gebruik van ACE-remmers. Kenmerkend is een niet-productieve, persisterende hoest die verdwijnt nadat de behandeling is gestaakt. Door ACE-remmers geïnduceerde hoest moet in de differentiaaldiagnose van hoest worden opgenomen.

#### *Chirurgie/anesthesie*

Bij patiënten die een grote chirurgische ingreep ondergaan of anesthesie krijgen met middelen die hypotensie veroorzaken, kan fosinopril de vorming van angiotensine II blokkeren, die secundair aan de compensatoire vrijgave van renine optreedt. Indien er hypotensie ontstaat die vermoedelijk het gevolg is van dit mechanisme, kan die door volumevergroting worden gecorrigeerd.

#### *Serumkalium*


ACE-remmers kunnen hyperkaliëmie veroorzaken door onderdrukking van de vrijgifte van aldosteron. Bij patiënten met een normale nierfunctie is het effect doorgaans niet significant. Hyperkaliëmie kan echter voorkomen bij patiënten met een verminderde nierfunctie en/of bij patiënten die kaliumsupplementen (waaronder zoutvervangers), kaliumsparende diuretica, trimethoprim of cotrimoxazol (ook bekend als trimethoprim/sulfamethoxazol) of, in het bijzonder, aldosteronantagonisten of angiotensinereceptorblokkers gebruiken. Kaliumsparende diuretica en angiotensinereceptorblokkers dienen met voorzichtigheid toegepast te worden bij patiënten die ACE-remmers gebruiken, waarbij de serumkaliumspiegels en de nierfunctie gemonitord moeten worden (zie rubriek 4.5).

#### *Patiënten met diabetes*

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

#### *Zwangerschap en borstvoeding*

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

<b>Fosinoprilnatrium/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg, tabletten RVG 105685</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	Rev.nr. 2301 Pag. 6 van 22

behandeling met ACE-remmer onmiddellijk gestaakt te worden, en moet, indien nodig begonnen worden met een alternatieve therapie (zie rubriek 4.3 en 4.6).

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

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

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

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

#### **Hydrochloorthiazide**

##### *Verminderde nierfunctie*

Bij patiënten met nierlijden kunnen thiaziden het ontstaan van azotemie versnellen. Bij patiënten met een verminderde nierfunctie kunnen cumulatieve effecten van de medicatie optreden. Indien progressieve nierinsufficiëntie ontstaat, die wordt gekenmerkt door een verhoging van de non-proteïnestikstof, is nauwgezette evaluatie van de behandeling noodzakelijk en dient te worden overwogen om de diuretische therapie te staken (zie rubriek 4.3).

##### *Verminderde leverfunctie*

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

##### *Metabole en endocriene effecten*

Behandeling met thiaziden kan de glucosetolerantie verminderen. Bij diabetici kunnen dosisaanpassingen van insuline of orale hypoglycemics noodzakelijk zijn. Latente diabetes mellitus kan tijdens de behandeling met thiaziden manifest worden.


Behandeling met thiazidediuretica is geassocieerd met een verhoging van de cholesterol en triglyceriden. Bij sommige patiënten die met thiazidediuretica worden behandeld, kan hyperurikemie of manifeste jicht ontstaan.

##### *Verstoring van de elektrolytenbalans*

Zoals voor alle patiënten geldt die met diuretica worden behandeld, dienen met geschikte tussenpozen de serumelektrolyten te worden bepaald.

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

Hoewel door het gebruik van thiazidediuretica hypokaliëmie kan ontstaan, kan gelijktijdig gebruik van fosinopril de door diuretica geïnduceerde hypokaliëmie doen afnemen. Het risico van hypokaliëmie is het grootst bij patiënten met levercirrose, patiënten met een snelle diurese, patiënten met inadequate

<b>Fosinoprilnatrium/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg, tabletten RVG 105685</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	Rev.nr. 2301 Pag. 7 van 22

orale inname van elektrolyten, en patiënten die gelijktijdig met corticosteroiden of ACTH worden behandeld (zie rubriek 4.5).

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

Thiaziden kunnen de calciumuitscheiding via de urine verminderen en intermitterend een lichte verhoging van het serumcalcium veroorzaken, zelfs bij afwezigheid van bekende stoornissen van het calciummetabolisme. Manifeste hypercalciëmie kan een indicatie zijn voor latente hyperparathyreoïdie. Thiaziden dienen te worden gestaakt voordat onderzoek van de schildklierfunctie plaatsvindt. Het is aangetoond dat thiaziden de renale uitscheiding van magnesium verhogen, wat kan resulteren in hypomagnesiëmie.

#### *Sultopride*

De combinatie van sultopride en fosinopril/hydrochloorthiazide wordt in het algemeen niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

#### *Antidopingtest*

Het hydrochloorthiazide dat in dit geneesmiddel aanwezig is, kan een fout-positief resultaat geven bij antidopingtesten.

#### *Choroïdale effusie, acute myopie en secundaire nauwe-kamerhoek glaucoom:*

Sulfonamide- en sulfonamidederivaten, kunnen een idiosyncratische reactie veroorzaken, die leidt tot choroïdale effusie met gezichtsvelddeffect, voorbijgaande myopie en acute nauwe-kamerhoekglaucoom. Symptomen zijn onder meer acute verminderde gezichtsscherpte of oculaire pijn en treden meestal op binnen enkele uren tot weken na initiatie van de therapie. Onbehandelde acute nauwe-kamerhoekglaucoom kan leiden tot permanent gezichtsverlies. De behandeling bestaat voornamelijk uit het zo snel mogelijk stoppen van hydrochloorthiazide. Prompte medische of chirurgische behandelingen moeten worden overwogen als de intra-oculaire druk ongecontroleerd blijft. Sulfonamide- of penicilline-allergie in de anamnese zijn mogelijke risicofactoren voor het ontwikkelen van acuut nauwe-kamerhoekglaucoom.


#### *Niet-melanome huidkanker*

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

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

#### *Acute respiratoire toxiciteit*

Er zijn zeer zeldzame ernstige gevallen van acute respiratoire toxiciteit, waaronder 'acute respiratory distress'-syndroom (ARDS), gemeld na inname van hydrochloorthiazide. Longoedeem ontwikkelt zich doorgaans binnen minuten tot uren na inname van

<b>Fosinoprilnatrium/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg, tabletten RVG 105685</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2301 Pag. 8 van 22

hydrochloorthiazide. Bij aanvang omvatten de symptomen dyspneu, koorts, verslechtering van de longfunctie en hypotensie. Als de diagnose ARDS wordt vermoed, dient de behandeling met dit medicijn te worden gestaakt en een passende behandeling te worden gegeven. Hydrochloorthiazide mag niet worden toegediend aan patiënten bij wie eerder ARDS optrad na inname van hydrochloorthiazide.

#### *Andere*

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

#### ***Fosinopril/hydrochloorthiazide***

##### *Hypotensie en verstoringen van de elektrolyten-/vochtbalans*

Symptomatische hypotensie kan soms optreden na de eerste dosis fosinopril/hydrochloorthiazide. Bij hypertensieve patiënten is het risico van hypotensie groter in aanwezigheid van verstoringen van de vocht- en elektrolytenbalans (zoals volumedepletie, hyponatriëmie, hypochloremische alkalose, hypomagnesiëmie of hypokaliëmie), die kunnen optreden als gevolg van een diuretische behandeling, een zoutarm dieet of dialyse, of tijdens concomitante diarree of braken. Bij dergelijke patiënten dienen op gezette tijden de serumelektrolyten te worden gemeten.

Bij patiënten met een verhoogd risico van symptomatische hypotensie dient het starten van de behandeling en aanpassing van de dosering onder streng medisch toezicht plaats te vinden.

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

Indien ernstige hypotensie optreedt, dient de patiënt in rugligging te worden gelegd en moet een intraveneuze infusie met fysiologisch zout worden toegediend. Een voorbijgaande hypotensieve reactie is geen contra-indicatie voor de toediening van verdere doses. Wanneer het bloedvolume en de bloeddruk effectief zijn hersteld, kan de behandeling misschien met een lagere dosering worden hervat of eenvoudigweg worden voortgezet met slechts een van de twee bestanddelen.


Zoals ook bij andere vaatverwijders het geval is, dient voorzichtigheid in acht te worden genomen bij toediening van fosinopril/hydrochloorthiazide aan patiënten met een aortastenose of hypertrofische cardiomyopathie.

##### *Verminderde nierfunctie*

Thiaziden zijn niet werkzaam bij patiënten met een creatinineklaring van minder dan 30 ml/min (dat wil zeggen; matige of ernstige nierinsufficiëntie) (zie rubriek 4.3). Fosinopril/hydrochloorthiazide dient niet te worden toegediend aan patiënten met een creatinineklaring van 30-80 ml/minuut, totdat uit aanpassingen van de dosering van de afzonderlijke componenten is gebleken dat er behoefte bestaat aan de in het combinatiepreparaat aanwezige doses.

Sommige patiënten zonder een duidelijke pre-existente renovasculaire aandoening ontwikkelden een lichte en voorbijgaande verhoging van het bloedureumgehalte en serumcreatinine bij gelijktijdige toediening van fosinopril met een diureticum. Indien dit tijdens de behandeling met fosinopril/hydrochloorthiazide gebeurt, dient de behandeling te worden gestaakt. Hervatting van de behandeling in een lagere dosering kan mogelijk zijn of, indien geschikt, kan men zijn toevlucht nemen tot monotherapie.



<b>Fosinoprilnatrium/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg, tabletten RVG 105685</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	Rev.nr. 2301 Pag. 9 van 22

#### *Risico van hypokaliëmie*

De combinatie van een ACE-remmer en een niet-kaliumsparend diureticum sluit de mogelijkheid van hypokaliëmie niet uit, met name niet bij patiënten met diabetes of nierinsufficiëntie. Het plasmakalium moet regelmatig worden gecontroleerd.

#### *Neutropenie/agranulocytose*

De vaste dosiscombinatie van fosinopril en hydrochloorthiazide dient te worden gestaakt indien neutropenie (aantal neutrofielen lager dan 1.000/mm<sup>3</sup>) wordt waargenomen of vermoed.

#### *Lithium, alfablokkerende middelen die als antihypertensiva worden gebruikt*

De combinatie van lithium of antihypertensieve alfablokkers en fosinopril/hydrochloorthiazide wordt in het algemeen niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

#### *Kinderen en adolescenten*

Fosinopril/hydrochloorthiazide wordt niet aanbevolen voor kinderen en adolescenten onder de 18 jaar vanwege het ontbreken van gegevens inzake de veiligheid en werkzaamheid (zie rubriek 4.4).

#### *Lactose*

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Fosinoprilnatrium/Hydrochloorthiazide Aurobindo bevat natrium

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

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

De volgende interacties zijn gemeld tussen fosinopril, andere ACE-remmers of producten die hydrochloorthiazide bevatten.

### ***Fosinopril***

#### Niet aanbevolen combinaties

##### *Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers*


Hoewel het serumkalium gewoonlijk binnen de normaalwaarden blijft, kan hyperkaliëmie optreden bij sommige patiënten die met fosinoprilnatrium/hydrochloorthiazide worden behandeld. Kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, triamteren of amiloride), kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers kunnen een significante verhoging van het serumkalium veroorzaken. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van fosinoprilnatrium/hydrochloorthiazide met andere middelen die het serumkalium verhogen, zoals trimethoprim en co-trimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), omdat bekend is dat trimethoprim een kaliumsparende diureticum is zoals amiloride. Daarom wordt een combinatie van fosinoprilnatrium/hydrochloorthiazide en bovengenoemde geneesmiddelen niet aanbevolen. Als gelijktijdig gebruik geïndiceerd is, moeten deze middelen met voorzichtigheid gebruikt worden, met regelmatige controle van de serumkaliumspiegel.

#### Combinaties die voorzichtigheid bij het gebruik vereisen

##### *Diuretica*

Indien een diureticum wordt toegevoegd aan de behandeling van een patiënt die al fosinoprilnatrium krijgt, is het antihypertensieve effect doorgaans additief.

Bij patiënten die al op diuretica staan, en in het bijzonder diegenen bij wie recentelijk met diuretische therapie is begonnen, kan incidenteel een excessieve bloeddrukdaling optreden wanneer

<b>Fosinoprilnatrium/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg, tabletten RVG 105685</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2301 Pag. 10 van 22

fosinoprilnatrium wordt toegevoegd. Het risico van symptomatische hypotensie met fosinoprilnatrium kan worden geminimaliseerd door met combinatietherapie te beginnen en de dosering onder streng medisch toezicht bij te stellen (zie rubriek 4.4).

#### *Ciclosporine*

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

#### *Heparine*

Hyperkaliëmie kan voorkomen tijdens gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en heparine. Controle van de serumkaliumspiegel wordt aanbevolen. *Geneesmiddelen die het risico op angio-oedeem verhogen*

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

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

#### *Antidiabetica*

Er bestaan aanwijzingen uit epidemiologisch onderzoek dat gelijktijdige toediening van ACE-remmers en antidiabetische geneesmiddelen (insulinen, orale hypoglykemische middelen) een versterking van de bloedglucoseverlagende werking kan veroorzaken, met risico van hypoglykemie. Dit fenomeen bleek vaker voor te komen tijdens de eerste weken van de combinatiebehandeling en bij patiënten met een nierfunctiestoornis.

#### Combinaties die aandacht behoeven

##### *Andere antihypertensieve middelen*

Combinatie met andere antihypertensieve middelen, zoals bètablokkers, methyldopa, calciumantagonisten en diuretica, kunnen de antihypertensieve werking versterken. Gelijktijdig gebruik met glyceryltrinitraat en andere nitraten, of andere vaatverwijders, kan de bloeddruk verder verlagen.

##### *Sympathicomimetica*

Sympathicomimetica kunnen de antihypertensieve effecten van ACE-remmers verminderen.

##### *Acetylsalicylzuur, trombolytica, bètablokkers, nitraten*

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

##### *Immunosuppressiva, cytostatica, systemische corticosteroïden of procainamide, allopurinol*

De combinatie van fosinoprilnatrium met immunosuppressieve geneesmiddelen en/of geneesmiddelen die leukopenie kunnen veroorzaken, dient te worden vermeden.


##### *Alcohol*

Alcohol versterkt de hypotensieve werking van fosinoprilnatrium.

##### *Antacida*

Antacida (bijv. aluminiumhydroxide, magnesiumhydroxide, simeticon) kunnen de absorptie van fosinoprilnatrium verminderen en daarom dienen beide geneesmiddelen met een tussenpoos van minstens 2 uur te worden toegediend.

##### *Laboratoriuminteracties*

<b>Fosinoprilnatrium/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg, tabletten RVG 105685</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	<b>AUROBINDO</b>
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2301 Pag. 11 van 22

Fosinoprilnatrium kan een fout-lage waarde van de serumdigoxinespiegel veroorzaken wanneer die met behulp van de koolabsorptiemethode (Kit RIA Digi-Tab® voor digoxine) wordt bepaald. Aanbevolen wordt om de behandeling met fosinoprilnatrium enkele dagen op te schorten voordat schildklieronderzoeken worden uitgevoerd.

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).

### ***Hydrochloorthiazide***

#### Niet aanbevolen combinaties

##### *Sultopride*

Verhoogd risico van ventriculaire aritmie, met name torsades de pointes (hypokaliëmie bevordert het optreden van deze bijwerking).

#### Combinaties die voorzorgen voor het gebruik vereisen

*Middelen die met torsades de pointes zijn geassocieerd (klasse IA-anti-aritmica (kinidine, hydrokinidine, disopyramide), klasse III-anti-aritmica (amiodaron, dofetilide, ibutilide, sotalol), sommige neuroleptica (chloorpromazine, cyamemazine, levomepromazine, thioridazine, trifluoperazine), benzamiden (amisulpride, sulpiride, tiapride), butyrofenonen (droperidol, haloperidol), andere neuroleptica (pimozide), andere stoffen zoals bepridil, cisapride, difemanil, i.v. erytromycine, halofantrine, mizolastine, moxifloxacin, pentamidine, sparfloxacin, i.v. vincamine, methadon)*

Vanwege het risico van hypokaliëmie moet voorzichtigheid worden betracht bij gelijktijdige toediening van hydrochloorthiazide met middelen die met torsades de pointes gepaard gaan (bijvoorbeeld sommige antipsychotica en andere middelen waarvan bekend is dat ze torsades de pointes kunnen veroorzaken).

*Andere hypokaliëmische middelen: amfotericine B (parenteraal), carbenoxolon, corticosteroiden, corticotropine (ACTH) of stimulerende laxantia*

Hydrochloorthiazide kan verstoringen van de elektrolytenbalans veroorzaken, met name hypokaliëmie.

##### *Digitalisglycosiden*

Verhoogd risico van digitalisintoxicatie die met door thiaziden geïnduceerde hypokaliëmie is geassocieerd.

##### *Metformine*


Door metformine geïnduceerde lactaatacidose kan worden uitgelokt door de mogelijke nierfunctiestoornis die door diuretica, en met name lisdiuretica, kan worden veroorzaakt. Metformine mag niet worden gebruikt wanneer de creatininespiegel hoger is dan 15 mg/l (135 micromol/l) bij mannen en 12 mg/l (110 micromol/l) bij vrouwen.

##### *Gejodeerde contrastmiddelen*

Verhoogd risico van acuut nierfalen, met name wanneer hoge doses geïnduceerd contrastmiddel worden gebruikt bij patiënten die als gevolg van diureticagebruik gehydrateerd zijn.

##### *Carbamazepine*

Risico van symptomatische hyponatriëmie.

<b>Fosinoprilnatrium/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg, tabletten RVG 105685</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2301 Pag. 12 van 22

#### Combinaties die aandacht behoeven

##### *Calciumzouten*

Verhoogde serumcalciumspiegels als gevolg van een verminderde uitscheiding kunnen voorkomen bij gelijktijdig gebruik van thiazidediuretica.

##### *Cholestyraminehars en colestipol*

Deze kunnen de absorptie van hydrochloorthiazide verminderen of vertragen. Daarom dienen sulfonamidediuretica minstens 1 uur voor of 4-6 uur na deze middelen te worden ingenomen.

##### *Niet-depolariserende spierrelaxantia (bijvoorbeeld tubocurarinechloride)*

Het effect van deze middelen kan door hydrochloorthiazide worden versterkt.

#### ***Fosinopril/hydrochloorthiazide***

#### Niet aanbevolen combinaties

##### *Lithium*

Reversibele verhogingen van de serumlithiumconcentratie en toxiciteit zijn gemeld tijdens gelijktijdige toediening van lithium met ACE-remmers. Gelijktijdig gebruik van thiazidediuretica kan het risico van toxiciteit vergroten en de lithiumtoxiciteit die met ACE-remmers al verhoogd is, versterken. Gebruik van fosinoprilnatrium met lithium wordt niet aanbevolen, maar indien de combinatie noodzakelijk is, dient de serumlithiumspiegel nauwgezet te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

##### *Alfablokkerende middelen die als antihypertensiva worden gebruikt (prazosine, timazosine, urapidil)*

Versterkte antihypertensieve werking. Verhoogd risico van orthostatische hypotensie (additief effect).

#### Combinaties die voorzichtigheid bij het gebruik vereisen

##### *Niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), inclusief acetylsalicylzuur $\geq 3$ g/dag*

Chronische toediening van NSAID's kan de antihypertensieve werking van een ACE-remmer verminderen. NSAID's en ACE-remmers hebben een additief effect op de verhoging van het serumkalium en kunnen tot een verslechtering van de nierfunctie leiden. Deze effecten zijn doorgaans reversibel.

In zeldzame gevallen kan acuut nierfalen optreden, met name bij patiënten met een verminderde nierfunctie, zoals ouderen of gedehydrateerde patiënten.

##### *Baclofen*

Versterkte antihypertensieve werking.

##### *Trimethoprim*

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

#### Combinaties die aandacht behoeven

##### *Amifostine*


Versterkte antihypertensieve werking.

##### *Tricyclische antidepressiva/antipsychotica/anesthetica*

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

##### *Alfablokkerende middelen die in de urologie worden gebruikt (alfuzosine, doxazosine, prazosine, tamsulosine, terazosine)*

Versterkte hypotensieve werking. Verhoogd risico van orthostatische hypotensie (additief effect).

<b>Fosinoprilnatrium/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg, tabletten RVG 105685</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2301 Pag. 13 van 22

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

##### *Zwangerschap*

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 rubriek 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, oligohydramnïe, achterstand in schedelverharding) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) kan induceren (zie rubriek 5.3).

Als blootstelling vanaf het tweede trimester van de zwangerschap heeft plaatsgevonden, wordt een echoscopie van de nierfunctie en de schedel aanbevolen. Pasgeborenen van wie de moeder een ACE-remmer heeft gebruikt dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden op hypotensie (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Er is slechts beperkte ervaring met het gebruik van hydrochloorthiazide tijdens zwangerschap, met name in het eerste trimester. Experimenteel onderzoek bij dieren is niet toereikend.

Hydrochloorthiazide passeert de placenta. Op basis van de farmacologische werkzaamheid van hydrochloorthiazide kan het gebruik hiervan tijdens het tweede en derde trimester de foetoplacentaire perfusie verstoren en leiden tot foetale en neonatale effecten zoals icterus, verstoring van de elektrolytenbalans en trombocytopenie.

Hydrochloorthiazide dient niet te worden gebruikt voor zwangerschapsoedeem, zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie, omdat dit het risico op verminderd plasmavolume en placentaire hypoperfusie oplevert, terwijl het geen positieve invloed op het ziektebeeld heeft. Hydrochloorthiazide dient niet te worden gebruikt voor essentiële hypertensie bij zwangere vrouwen, behalve in het zeldzame geval dat er geen andere behandeling mogelijk is.


##### *Borstvoeding*

Omdat er slechts zeer beperkte informatie beschikbaar is over het gebruik van Fosinoprilnatrium/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg tijdens het geven van borstvoeding, wordt Fosinoprilnatrium/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 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 wordt in kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden. Hoge doseringen thiazides kunnen door sterke diuresis de melkproductie remmen. Het gebruik van Fosinoprilnatrium/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg tijdens het geven van borstvoeding wordt niet aanbevolen. Als Fosinoprilnatrium/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg gebruikt wordt tijdens het geven van borstvoeding wordt een zo laag mogelijke dosering aanbevolen.

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

Hoewel geen rechtstreekse invloed van fosinopril/hydrochloorthiazide is te verwachten, kunnen bijwerkingen als hypotensie en (draai)duizeligheid het autorijden of de bediening van machines nadelig beïnvloeden.

<b>Fosinoprilnatrium/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg, tabletten RVG 105685</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2301 Pag. 14 van 22

Dit gebeurt met name bij de start van de behandeling, wanneer de dosering wordt verhoogd, wanneer van andere preparaten wordt overgegaan en bij gelijktijdig gebruik van alcohol, afhankelijk van de gevoeligheid van het individu.

#### **4.8 Bijwerkingen**

De frequentie van de bijwerkingen die hieronder worden opgesomd, wordt gedefinieerd volgens de volgende afspraak:

Zeer vaak  $\geq 1/10$

Vaak  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$

Soms  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$

Zelden  $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$

Zeer zelden  $< 1/10.000$

##### *Fosinopril*

##### *Bloed- en lymfestelselaandoeningen*

Soms: Voorbijgaande hemoglobineverlaging, verlaging van hematocriet

Zelden: Voorbijgaande anemie, eosinofilie, leukopenie, lymfadenopathie, neutropenie, trombocytopenie

Zeer zelden: Agranulocytose

##### *Voedings- en stofwisselingsstoornissen*

Soms: Verminderde eetlust, jicht, hyperkaliëmie

##### *Psychische stoornissen*

Soms: Depressie, verwardheid

##### *Zenuwstelselaandoeningen*

Vaak: Duizeligheid, hoofdpijn

Soms: Cerebraal infarct, paresthesie, somnolentie, beroerte, flauwvallen, smaakstoornissen, tremor, slaapstoornis

Zelden: Dysfasie, geheugenstoornissen, desoriëntatie

##### *Oogaandoeningen*

Soms: Visusstoornissen

##### *Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen*

Soms: Oorpijn, tinnitus, vertigo

##### *Hartaandoeningen*

Vaak: Tachycardie

Soms: Angina pectoris, myocardinfarct of cerebrovasculair accident, hartkloppingen, hartstilstand, ritmestoornissen, geleidingsstoornissen


##### *Bloedvataandoeningen*

Vaak: Hypotensie, orthostatische hypotensie

Soms: Hypertensie, shock, passagère ischemie

Zelden: Flush, bloeding, perifere vaatlijden

##### *Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen*

<b>Fosinoprilnatrium/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg, tabletten RVG 105685</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	Rev.nr. 2301 Pag. 15 van 22

Vaak: Hoest  
Soms: Dyspnoe, rhinitis, sinusitis, tracheobronchitis  
Zelden: Bronchospasme, neusbloeding, laryngitis/heesheid, pneumonie, pulmonaire congestie

*Maagdarmstelselaandoeningen*

Vaak: Misselijkheid, braken, diarree  
Soms: Obstipatie, droge mond, flatulentie  
Zelden: Orale laesies, pancreatitis, opgezette tong, abdominale distensie, dysfagie  
Zeer zelden: Intestinaal angio-oedeem, (sub)ileus

*Lever- en galaandoeningen*

Zelden: Hepatitis  
Zeer zelden: Leverfalen

*Huid- en onderhuidaandoeningen*

Vaak: Rash, angio-oedeem, dermatitis  
Soms: Hyperhidrose, pruritus, urticaria  
Zelden: Ecchymose  
Er is een symptomencomplex gerapporteerd dat uit een of meer van de volgende verschijnselen kan bestaan: koorts, vasculitis, myalgie, artralgie/artritis, een positieve test op antinucleaire antilichamen (ANA), verhoogde bezinkingssnelheid van de rode bloedcellen (ESR), eosinofilie en leukocytose, rash, fotosensibiliteit of andere dermatologische manifestaties.

*Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen*

Soms: Myalgie  
Zelden: Artritis

*Nier- en urinewegaandoeningen*

Soms: Nierfalen, proteïnurie  
Zelden: Prostaataandoeningen  
Zeer zelden: Acuut nierfalen

*Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen*

Soms: Seksuele disfunctie

*Algemene aandoeningen en stoornissen op de toedieningsplaats*

Vaak: Borstpijn (non-cardiaal), zwakte  
Soms: Koorts, perifeer oedeem, plotselinge dood, thoracale pijn  
Zelden: Zwakte in een extremiteit


*Onderzoeken*

Vaak: Stijging van alkalische fosfatase, stijging van bilirubine, stijging van LDH, stijging van transaminasen  
Soms: Gewichtstoename, stijging van bloedureum, stijging van serumcreatinine, hyperkaliëmie  
Zelden: Lichte stijging van hemoglobine, hyponatriëmie  
In de klinische studies die met fosinopril werden gedaan, was er geen verschil in de incidentie van bijwerkingen tussen oudere (ouder dan 65 jaar) en jongere patiënten.

***Hydrochloorthiazide***

*Infecties en parasitaire aandoeningen*

Sialadenitis

<b>Fosinoprilnatrium/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg, tabletten RVG 105685</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2301 Pag. 16 van 22

*Bloed- en lymfestelselaandoeningen*

Leukopenie, neutropenie/agranulocytose, trombocytopenie, aplastische anemie, hemolytische anemie, beenmergdepressie

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

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

*Voedings- en stofwisselingsstoornissen*

Anorexie, hyperglykemie, glucosurie, hyperurikemie, verstoorde elektrolytenbalans (inclusief hyponatriëmie en hypokaliëmie), stijgingen van cholesterol en triglyceriden

*Psychische stoornissen*

Rusteloosheid, depressie, slaapstoornissen

*Zenuwstelselaandoeningen*

Eetlustverlies, paresthesie, licht gevoel in het hoofd

*Oogaandoeningen*

Xanthopsie, voorbijgaand wazig zien

Niet bekend: Choroïdale effusie, acute bijziendheid en secundair geslotenhoekglaucoom

*Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen*

Vertigo

*Hartaandoeningen*

Orthostatische hypotensie, cardiale aritmieën

*Bloedvataandoeningen*

Necrotiserende angiitis (vasculitis, cutane vasculitis)

*Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen*

Ademhalingsproblemen (inclusief pneumonitis en pulmonair oedeem)

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

*Maagdarmstelselaandoeningen*

Maagirritatie, diarree, obstipatie, pancreatitis

*Lever- en galaandoeningen*

Icterus (intrahepatische cholestatische icterus)

*Huid- en onderhuidaandoeningen*

Fotosensibiliteitsreactie, rash, cutane lupus-erythematodes-achtige reacties, reactivering van cutane lupus erythematodes, urticaria, anafylactische reacties, toxische epidermale necrolyse

*Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen*


Spierspasme

*Nier- en urinewegaandoeningen*

Renale disfunctie, interstitiële nefritis

*Algemene aandoeningen en stoornissen op de toedieningsplaats*



Fosinoprilnatrium/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg, tabletten RVG 105685	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2301 Pag. 17 van 22

Koorts, zwakte

#### *Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen*

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

#### 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

### **4.9 Overdosering**

Er is geen specifieke informatie beschikbaar over de behandeling van overdosering met fosinopril/hydrochloorthiazide. De behandeling is symptomatisch en ondersteunend. Het gebruik van het product dient onmiddellijk te worden gestaakt en de patiënt moet nauwlettend worden gecontroleerd. De therapeutische maatregelen hangen af van de aard en ernst van de symptomen. Absorptieverminderende therapie (toediening van geactiveerde kool) kan toegepast worden (indien het middel kortgeleden is ingenomen). Dehydratie, verstoringen van de elektrolytenbalans en hypotensie kunnen op de gebruikelijke manier worden behandeld.

#### *Fosinopril*

Er zijn weinig gegevens over overdosering bij mensen. De symptomen die met overdosering van ACE-remmers kunnen zijn geassocieerd, zijn hypotensie, circulatoire shock, verstoring van de elektrolytenbalans (cave hyperkaliëmie), nierfalen, hyperventilatie, tachycardie, hartkloppingen, bradycardie, duizeligheid, angst en hoesten. Indien de overdosering kortgeleden heeft plaatsgevonden kan geactiveerde kool worden toegediend. In geval van hypotensie kan fysiologisch zout via intraveneuze infusie worden toegediend. Bij aanhoudende hypotensie kan behandeling met catecholaminen en indien beschikbaar angiotensine II-infusie worden overwogen. De verdere behandeling is symptomatisch. Vitale functies, serumelektrolyten en creatininespiegel controleren.

#### *Hydrochloorthiazide*


De meest voorkomende objectieve en subjectieve verschijnselen zijn het gevolg van elektrolytendepletie (hypokaliëmie, hypochloremie, hyponatriëmie) en dehydratie als gevolg van excessieve diurese. Indien ook digitalis is toegediend, kan hypokaliëmie hartritmestoornissen accentueren. Behandeling is symptomatisch.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische groep: ACE-remmers en diuretica  
ATC-code: C09BA09

Fosinopril is de prodrug (ester) van de langwerkende angiotensineconverterend-enzym(ACE)-remmer fosinopriilaat. Fosinopril wordt na orale toediening snel en volledig geactiveerd door omzetting in fosinopriilaat, de actieve ACE-remmer. Fosinopril is de eerste vertegenwoordiger van een nieuwe

<b>Fosinoprilnatrium/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg, tabletten RVG 105685</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2301 Pag. 18 van 22

klasse ACE-remmers. Het bevat een fosfnylgroep die aan het actieve deel van ACE kan binden. ACE-remming door fosinopril leidt tot een verlaging van het plasma-angiotensine II, wat resulteert in vasodilatatie en een verminderde aldosteronsecretie.

ACE-remming heeft tevens invloed op de afbraak van bradykinine, een peptide met sterke vaatverwijdende eigenschappen, die mogelijk bijdragen aan het therapeutische effect.

Het mechanisme van het antihypertensieve effect van thiazidediuretica is niet bekend. Thiazidediuretica grijpen aan op het renale tubulaire mechanisme van de terugresorptie van elektrolyten, waardoor de excretie van natrium en chloride in ongeveer dezelfde mate toeneemt. De natriurese veroorzaakt een secundaire excretie van kalium en bicarbonaat. Hydrochloorthiazide verhoogt de plasmarenineactiviteit, verhoogt de aldosteronsecretie en verlaagt het plasmakalium. Concomitante toediening van fosinopril gaat dit kaliumverlies tegen.

Het bloeddrukverlagende effect van fosinopril en hydrochloorthiazide is bij benadering additief. Het maximale bloeddrukverlagende effect van fosinopril wordt 2-6 uur na inname bereikt en houdt 24 uur aan.

Met hydrochloorthiazide treedt het diuretisch effect binnen 2 uur op; het is maximaal na 4 uur en houdt ongeveer 6-12 uur aan.

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.

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

<b>Fosinoprilnatrium/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg, tabletten RVG 105685</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	<b>AUROBINDO</b>
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2301 Pag. 19 van 22

duidelijk cumulatief dosisafhankelijk verband waargenomen. Een ander onderzoek wees op een mogelijk verband tussen lipkanker (SCC) en blootstelling aan HCTZ: 633 gevallen van lipkanker werden gekoppeld aan 63 067 populatiecontroles met behulp van een risicogestuurde bemonsteringsstrategie. Er werd een cumulatief dosisafhankelijk verband aangetoond met een aangepaste AR van 2,1 (95% BI: 1,7-2,6) stijgend tot AR 3,9 (3,0-4,9) voor hoog gebruik (~25 000 mg) en AR 7,7 (5,7-10,5) voor de hoogste cumulatieve dosis (~100 000 mg) (zie ook rubriek 4.4).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Gelijktijdige toediening van fosinopril en hydrochloorthiazide heeft weinig of geen effect op de farmacokinetische parameters van de afzonderlijke stoffen.

Fosinopril wordt na orale toediening langzaam geabsorbeerd. Verreweg de belangrijkste absorptieplaats van fosinopril is de proximale dunne darm (duodenum/jejunum). De absolute absorptie bedraagt gemiddeld 36% van een orale dosis. De aanwezigheid van voedsel in het gastro-intestinale kanaal vermindert de biologische beschikbaarheid met ongeveer 20%. Het effect van deze geringe afname op de klinische werkzaamheid is niet onderzocht. Fosinopril wordt bij gezonde vrijwilligers snel en volledig gehydrolyseerd. Deze bioconversie vindt waarschijnlijk in de maag-/darmmucosa en de lever plaats.

De T<sub>max</sub> van fosinopriilaat is ongeveer 3 uur en is onafhankelijk van de dosis. De C<sub>max</sub> en de AUC-waarden na enkelvoudige en meervoudige orale toediening zijn recht evenredig met de toegediende dosis fosinopril.

Fosinopriilaat is sterk aan eiwit gebonden (>95%), maar bindt slechts zwak aan cellulaire bloedcomponenten. Fosinopriilaat heeft een relatief laag verdelingsvolume.

Na toediening van een orale dosis radioactief gemerkt fosinopril aan gezonde vrijwilligers was 75% van de radioactiviteit in het plasma aanwezig als fosinopriilaat, 20-30% als het glucuronideconjugaat van fosinopriilaat en 1-5% als de p-hydroxymetabooliet van fosinopriilaat. Na een orale dosis radioactief gemerkt fosinopril werd ongeveer 16% van de toegediende dosis in de urine uitgescheiden en 78% in de feces (85% als fosinopriilaat en de rest als het p-hydroxyderivaat van fosinopriilaat). Vijfenzestig procent van het in de urine uitgescheiden geneesmiddel wordt als fosinopriilaat uitgescheiden, 15% als het glucuronideconjugaat en ongeveer 20% als de p-hydroxymetabooliet. Fosinopriilaat wordt na IV toediening niet gemetaboliseerd, blijkbaar is fosinopril (en niet fosinopriilaat) het substraat voor de glucuronide- en p-hydroxymetaboolieten.


Bij ratten is de p-hydroxymetabooliet van fosinopriilaat precies even sterk werkzaam als ACE-remmer als fosinopriilaat zelf. Het glucuronide-derivaat is niet actief.

Bij gezonde vrijwilligers is de terminale halfwaardetijd van fosinopriilaat na een intraveneuze dosis ongeveer 12 uur. Bij hypertensieve patiënten met een normale nier- en leverfunctie, die herhaalde doses fosinopril kregen, was de halfwaardetijd van fosinopriilaat in accumulatiestudies 11,5 uur.

Na i.v. toediening is de eliminatie gelijkelijk over de lever en de nieren verdeeld.

Fosinopriilaat is slecht dialyseerbaar. De klaring van fosinopriilaat door hemodialyse en peritoneale dialyse bedroeg gemiddeld respectievelijk 2% en 7% van de ureumklaring.

Hydrochloorthiazide wordt snel geabsorbeerd en de absorptie bedraagt 50-80% van een oraal toegediende dosis. Verschillen in absorptie die het gevolg zijn van nuchtere inname of inname met

<b>Fosinoprilnatrium/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg, tabletten RVG 105685</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	<b>AUROBINDO</b>
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2301 Pag. 20 van 22

voedsel zijn klinisch van weinig belang. De absorptie van hydrochloorthiazide wordt verhoogd door stoffen die de gastro-intestinale motiliteit verminderen.

De T<sub>max</sub> van hydrochloorthiazide is na orale toediening 1-2,5 uur. In het therapeutisch gebied zijn de biobeschikbaarheid en de T<sub>max</sub> evenredig met de dosis. Na continue toediening verandert de farmacokinetiek niet.

Het schijnbare verdelingsvolume is 3,6-7,8 l/kg en de plasma-eiwitbinding bedraagt 68%. De substantie accumuleert in erythrocyten (ongeveer 1,6-1,8 keer de plasmaspiegel).

Hydrochloorthiazide passeert makkelijk de humane placenta en er worden dezelfde spiegels bereikt als in het maternale bloed. Hydrochloorthiazide wordt in de moedermelk uitgescheiden.

Hydrochloorthiazide wordt niet gemetaboliseerd en wordt snel door de nieren uitgescheiden. De gemiddelde plasmahalfwaardetijd van hydrochloorthiazide is 5 tot 15 uur.

In totaal wordt na orale toediening 60-80% van een orale dosis in de urine uitgescheiden, 95% als onveranderd hydrochloorthiazide en ongeveer 4% als 2-amino-4-chloro-m-benzeendisulfonamide. Tot 24% van een oraal toegediende dosis kan in de feces worden teruggevonden. De excretie via de gal is verwaarloosbaar.

In vergelijking met jongere patiënten is de 'steady state'-concentratie bij oudere patiënten verhoogd, terwijl de systemische klaring aanzienlijk lager is.

Nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 80 ml/min/1,73m<sup>2</sup>):

Fosinopril: De absorptie, biobeschikbaarheid, eiwitbinding en biotransformatie/metabolisme van fosinopriilaat worden door een nierfunctiestoornis niet noemenswaardig veranderd.

De totale klaring van fosinopriilaat is bij patiënten met een nierfunctiestoornis ongeveer 50% trager dan bij patiënten met een normale nierfunctie. Omdat de hepatobiliaire excretie de verminderde excretie via de nieren gedeeltelijk compenseert, is er geen noemenswaardig verschil in de totale klaring van fosinopriilaat tussen patiënten met lichte tot ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 10 tot 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) en patiënten met een terminale nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 10 ml/min/1,73m<sup>2</sup>).


Hydrochloorthiazide: Bij patiënten met een creatinineklaring van 30-70 ml/min is de urinaire excretiesnelheid verminderd en zijn de T<sub>max</sub> en C<sub>max</sub> verhoogd. De gemiddelde halfwaardetijd is verdubbeld. Bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) is de eliminatiehalfwaardetijd van hydrochloorthiazide verlengd tot 21 uur.

Leverinsufficiëntie (alcoholische of biliare cirrose):

Fosinopril: Bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis kan de AUC van fosinopriilaat verdubbeld zijn.

Bij deze groep van patiënten treedt geen accumulatie op in vergelijking met patiënten met een normale leverfunctie. De mate van hydrolyse is niet significant verminderd, maar de hydrolysesnelheid is bij patiënten met een leverfunctiestoornis significant lager. De schijnbare totale lichaamsklaring van fosinopriilaat is ongeveer de helft van die van patiënten met een normale leverfunctie.

Hydrochloorthiazide: Leverziekten hebben doorgaans geen invloed op de kinetiek van hydrochloorthiazide.

<b>Fosinoprilnatrium/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg, tabletten RVG 105685</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	Rev.nr. 2301 Pag. 21 van 22

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens afkomstig uit conventionele studies op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde toediening, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel wijzen niet op een verhoogd risico bij mensen.

Dierexperimenteel onderzoek heeft aangetoond dat ACE-remmers een nadelige invloed hebben op de laatfoetale ontwikkeling, met als gevolg foetale morbiditeit en congenitale afwijkingen van met name de schedel. Foetotoxiciteit, intra-uteriene groeiachterstand en een persisterende ductus arteriosus zijn eveneens gerapporteerd. Men veronderstelt dat deze ontwikkelingsafwijkingen deels worden veroorzaakt door de rechtstreekse inwerking van ACE-remmers op het foetale renine-angiotensinesysteem en deels door de ischemie die het gevolg is van maternale hypotensie, en vermindering van de foetale placentaire circulatie en de zuurstof-/voedselvoorziening van de foetus (zie rubriek 4.6).

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose  
Croscarmellose natrium  
Povidon (K-30)  
Glycerol Distearaat  
Natriumlaurylsulfaat  
Ijzeroxide geel (E172)  
Ijzeroxide rood (E172)

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### 6.3 Houdbaarheid

Blisterverpakking: 24 maanden.  
HDPE-verpakking: 18 maanden

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C


### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium/aluminium blisterverpakking:  
Verpakkingsgrootte: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90 en 100 tabletten.

HDPE-flessen:  
Verpakkingsgrootte: 30 en 1000 tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

<b>Fosinoprilnatrium/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg, tabletten RVG 105685</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2301 Pag. 22 van 22

Geen bijzondere vereisten.

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

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

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

RVG 105685

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 september 2011

Datum van laatste verlenging: 30 september 2016

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 2 en 6.1: 01 januari 2023