


Fosinoprilnatrium/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg, tabletten 34391	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2211a    Pag. 1 van 23

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén tablet Fosinoprilnatrium/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg bevat 20 mg fosinoprilnatrium en 12,5 mg hydrochloorthiazide

Hulpstoffen met bekend effect: 222,1 mg lactosemonohydraat per tablet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

De tabletten zijn licht oranje, rond, vlak, zonder filmomhulling, met een diameter van 9 mm en met de inscriptie "FH" aan één zijde.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie.

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

De dosering kan tevens de combinatie van 20 mg fosinoprilnatrium en 12,5 mg hydrochloorthiazide vervangen bij patiënten die ingesteld zijn op de individuele actieve werkzame stoffen in dezelfde sterkte als separate geneesmiddelen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening


Dosering

De vaste combinatie van fosinoprilnatrium en hydrochloorthiazide is niet geschikt om de behandeling te beginnen.

Doseringstitratie met de individuele componenten wordt aangeraden. Indien dit klinisch gewenst is, kan een directe overgang van monotherapie naar een vaste combinatie worden overwogen.

#### Volwassenen

De gebruikelijke dosering waarbij combinatietherapie geïndiceerd is bedraagt 1 tablet Fosinoprilnatrium/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg dagelijks.

Fosinoprilnatrium/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg, tabletten 34391	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2211a    Pag. 2 van 23

Een excessieve daling in de bloeddruk kan optreden bij patiënten met zout- en/of volumedepletie (bijvoorbeeld overgeven/diarree, behandeling in combinatie met diuretica) die samengaat met hartfalen of ernstige hypertensie.

#### Nierfunctiestoornis

De gebruikelijke dosering fosinopril/hydrochloorthiazide wordt aanbevolen bij patiënten met een milde tot matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring > 30 ml/min, serumcreatinine ongeveer ≤ 3 mg/dl of 265 umol/l). Echter Fosinoprilnatrium/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige nier disfunctie (creatinineklaring < 30 ml/min) aangezien lisdiuretica de voorkeur heeft boven thiaziden.

#### Pediatische patiënten

De combinatie van fosinopril en hydrochloorthiazide wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen en adolescenten onder 18 jaar vanwege een gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

#### Oudere patiënten

Een verlaging van de dosering is niet nodig bij patiënten met een klinisch normale renale en hepatische functie aangezien geen significante verschillen wat betreft de farmacokinetische parameters of de anti-hypertensieve werking gevonden zijn ten opzichte van jongere patiënten.

#### Leverfunctiestoornis

Bij de patiënt met lichte tot matige leverinsufficiëntie is het niet nodig om de aanvangsdosering van fosinopril/hydrochloorthiazide aan te passen (zie rubriek 4.4).

#### Wijze van toediening

##### Oraal gebruik.

Dit geneesmiddel kan onafhankelijk van maaltijden worden ingenomen. De dagelijkse dosering dient 's morgens als één enkelvoudige dosis tezamen met wat vloeistof te worden ingenomen.


#### Duur van de behandeling

De behandeling met deze tabletten kan, afhankelijk van de klinische respons, zonder tijdsbeperkingen worden voortgezet, als er geen bijwerkingen optreden. De duur van de behandeling wordt door de behandelend arts bepaald.

### **4.3 Contra-indicaties**

Fosinoprilnatrium/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg mag niet gebruikt worden bij:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, andere ACE-remmers, voor hydrochloorthiazide, andere thiazide of sulfonamide (noteer mogelijke interacties) of voor één van de in rubriek 6 vermelde hulpstoffen. Overgevoeligheidsreacties treden vaker op bij patiënten met een voorgeschiedenis van allergie of bronchiale astma
- Angioneurotic oedeem gerelateerd aan een voorgaande behandeling met een ACE-remmer.
- Erfelijk of idiopathisch angioneurotisch oedeem.
- Ernstig verminderde werking van de nieren (creatine klaring < 30 ml/min)
- Ernstig verminderde werking van de lever (precoma/coma hepaticum)
- Patiënten die weinig urineren
- Tweede en derde trimesters van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6)

Fosinoprilnatrium/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg, tabletten 34391	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2211a Pag. 3 van 23

- Het gelijktijdig gebruik van Fosinoprilnatrium/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/mg/1,73 m<sup>2</sup>) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).
- Gelijktijdig gebruik met sacubitril/valsartan. De behandeling met fosinoprilnatrium/hydrochloorthiazide mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie ook rubriek 4.4 en 4.5).

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

##### Fosinoprilnatrium

##### *Hoofd en nek angio-oedeem*

Angio-oedeem is waargenomen bij patiënten behandeld met ACE-remmers, waaronder fosinoprilnatrium. Als angio-oedeem de tong, stemspleet of strottenhoofd impliceert, kan luchtwegobstructie voorkomen en kan een fatale afloop hebben. Er moet onmiddellijk een spoedbehandeling worden ingesteld. Zwelling beperkt tot het gezicht, slijmvliezen of de mond, lippen en extremiteiten wordt gewoonlijk opgelost door het staken van het gebruik van fosinopril; enkele gevallen vereisen medische behandeling. Zelfs in die gevallen die alleen zwelling van de tong impliceert, zonder ademnood, kunnen patiënten verlengde observatie nodig hebben aangezien behandeling met antihistaminica en corticosteroiden niet voldoende kunnen zijn.

Zeer zelden zijn dodelijke slachtoffers gemeld als gevolg van angio-oedeem geassocieerd met strottenhoofd oedeem of tongoedeem. Patiënten met betrokkenheid tot de tong, stemspleet of strottenhoofd ervaren waarschijnlijk luchtwegobstructie, vooral diegene met een geschiedenis van luchtweg chirurgie. In deze gevallen moet onmiddellijke spoedbehandeling worden toegediend. Dit kan de toediening van adrenaline en/of het handhaven van een vrije luchtweg omvatten. De patiënt dient onder strikt medisch toezicht worden gehouden tot de symptomen compleet en permanent zijn verdwenen.


ACE-remmers veroorzaken een hogere frequentie van angio-oedeem bij negroïde patiënten dan bij niet negroïde patiënten.

Patiënten met een anamnese van angio-oedeem die niet gerelateerd is aan de toediening van een ACE-remmer hebben een hoger risico op het ontwikkelen van angio-oedeem gedurende 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.

Fosinoprilnatrium/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg, tabletten 34391	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2211a    Pag. 4 van 23

#### *Anafylactische reacties bij Hemodialyse patiënten*

Er zijn anafylactische reacties gemeld bij patiënten die gedialyseerd worden met hoge flux membranen (bijv. AN69) en gelijktijdig met een ACE-remmer worden behandeld. Bij deze patiënten moet in overweging worden gegeven om een ander type dialyse membraan te gebruiken of een andere groep van bloeddrukverlagende middelen.

#### *Anafylactische reacties tijdens blootstelling aan hoge-flux dialyse/ lage dichtheidslipoproteïnen (LDL) afereze*

Patiënten die ACE-remmers ontvangen tijdens LDL afereze met dextraansulfaat en hemodialyse patiënten die dialyse met hoge-flux membranen ondergaan hebben zelden levensbedreigende anafylactische reacties ervaren. Deze reacties werden vermeden door tijdelijk de behandeling met ACE-remmers in te houden kort voor elke afereze of andere medicatie te gebruiken of door een ander type dialyse membraan te gebruiken.

#### *Darm angio-oedeem*

Darm angio-oedeem wordt zelden gemeld bij patiënten behandeld met ACE-remmers. Bij deze patiënten kwam buikpijn voor (met of zonder misselijkheid of braken); in enkele gevallen was er geen voorgeschiedenis van gezichtsangio-oedeem en de C -1 esterase spiegels waren normaal. De angio-oedeem werd vastgesteld door procedures waaronder buik CT-scan of ultrageluid of bij chirurgie en de symptomen verdwenen na het stoppen met de ACE-remmer. Darm angio-oedeem wordt opgenomen in de differentiële diagnose bij patiënten op ACE-remmers waar buikpijn zich presenteert.

#### *Anafylactische reacties tijdens desensibilisatie*


Twee patiënten die een desensibilisatie behandeling met hymenopteragif ondergaan, terwijl zij een ander ACE-remmer ontvingen, enalapril, liepen levensbedreigende anafylactische reacties op. Bij dezelfde patiënten, werden deze reacties vermeden wanneer de ACE-remmer tijdelijk werd onthouden, maar zij verschenen weer bij onbedoelde herhaalde blootstelling. Daarom dient voorzichtigheid worden betracht bij patiënten behandeld met ACE-remmers die dergelijke desensibilisatie procedures ondergaan.

#### *Neutropenie/Agranulocytose*

Neutropenie/agranulocytose, thrombocytopenie en anemie zijn gemeld bij patiënten die ACE-remmers gebruiken. Neutropenie treedt zelden op bij patiënten met een normale nierfunctie die geen andere complicaties hebben. Agranulocytose en beenmergdepressie verschijnen vaker bij patiënten met een nierfunctiestoornis, vooral als zij ook een collogeen vasculaire ziekte hebben, zoals systemische lupus erythematosus of sclerodermie. Neutropenie en agranulocytose zijn reversibel na het stoppen van de behandeling met de ACE-remmer. Fosinopril dient met uiterste voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met collogeen vasculaire ziekte, patiënten die met immunosuppressieva worden behandeld, patiënten behandeld met allopurinol of procaïnamide en patiënten met een combinatie van deze gecompliceerde factoren, vooral als er aanwijzingen zijn van een reeds bestaande nierinsufficiëntie. Enkele van deze patiënten hebben ernstige infecties ontwikkeld, die in een paar gevallen, niet reageerden op de intensieve antibiotica behandeling. Als fosinopril wordt gebruikt voor patiënten van dit type, wordt aangeraden het aantal witte bloedcellen te controleren en dat patiënten geïnstrueerd worden om enig symptoom die duiden op een infectie te melden. Thiazidediuretica zijn ook gemeld en veroorzaken zelden agranulocytose en beenmergdepressie.

#### *Hypotensie*

Symptomatisch hypotensie wordt zelden vastgesteld bij ongecompliceerde patiënten met hoge bloeddruk. Bij patiënten met hypertensie die behandeld worden met fosinoprilnatrium is het optreden van hypotensie

Fosinoprilnatrium/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg, tabletten 34391	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2211a Pag. 5 van 23

waarschijnlijker als bij deze patiënt volume- en/of zoutdepletie heeft plaatsgevonden als gevolg van langdurige diuretische therapie, laag zoutdieet, dialyse, diarree of overgeven of indien de patiënt lijdt aan ernstige nier-afhankelijke hypertensie (zie rubriek 4.5 en rubriek 4.8). Volume- en/of zoutdepletie moet worden gecorrigeerd voor aanvang van de behandeling met fosinopril/hydrochloorthiazide. Bij patiënten met een verhoogd risico op symptomatische hypotensie, dient het begin van de behandeling en het titreren van de dosering nauwgezet gecontroleerd te worden. Soortgelijke overwegingen zijn van toepassing op patiënten met ischemische hart- of cerebrovasculaire ziekte waarbij een excessieve bloeddrukdaling kan leiden tot een myocardiaal infarct of een cerebrovasculair voorval.

Bij patiënten met congestief hartfalen, met of zonder geassocieerde nierinsufficiëntie, ACE-remmer therapie kan overmatige hypertensie veroorzaken, die kunnen gepaard gaan met oligurie, azotemia en zelden met acute nierfalen en dood. Bij dergelijke patiënten, fosinoprilnatrium/hydrochloorthiazide behandeling dient onder strikt medisch toezicht worden gestart. Patiënten moeten nauwlettend worden gevolgd voor de eerste twee weken van de behandeling en wanneer de dosis wordt vergroot. Thiaziden kunnen de werking van andere overgevoelige geneesmiddelen versterken. Bovendien, de bloeddrukverlagende effecten van thiazide diuretica kunnen worden verhoogd bij de postsympathectomy patiënt.

Als hypotensie voorkomt, dient de patiënt in de rugligging te worden gelegd en, indien noodzakelijk, dient een intraveneuze infusie of natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing te worden toegediend. Een voorbijgaande bloeddrukdaling is geen contra-indicatie voor de volgende doses, die gewoonlijk gegeven kan worden zonder moeilijkheden als de bloeddruk eenmaal is verhoogd na volume uitbreiding.

#### *Dubbele blokkade van het renin-angiotensin-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.

#### *Zwangerschap*

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

#### *Foetale/Neonatale morbiditeit en mortaliteit*

ACE-remmers, indien gebruikt tijdens zwangerschap, kan letsel veroorzaken en zelfs de dood van de ontwikkelende foetus.

Fosinoprilnatrium/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg, tabletten 34391	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2211a    Pag. 6 van 23

### *Leverfalen*

Hoge fosinopril plasmaconcentraties kunnen optreden bij patiënten met een verminderde werking van de lever. Zelden worden ACE-remmers geassocieerd met een syndroom dat begint met cholestatische geelzucht en zich ontwikkelt tot fulminante necrose en soms tot de dood. Het mechanisme van dit syndroom is niet bekend. Patiënten die ACE-remmers gebruiken en geelzucht ontwikkelen of waarbij een verhoging van leverenzymen optreedt, dienen te stoppen met ACE-remmer en adequaat medische vervolgbehandeling te ontvangen.

### *Verminderde werking van de lever*

Fosinopril/hydrochloorthiazide dient zorgvuldig te worden gebruikt door patiënten met een verminderde werking van de lever of progressieve leverziekte, daar kleine veranderingen in de vloeistof- of elektrolytenbalans het ontstaan van hepatisch coma kunnen versnellen (zie rubriek 4.3). Patiënten met een verminderde werking van de lever kunnen een verhoogde plasmaspiegel van fosinopril ontwikkelen. In een studie met patiënten met alcoholische of galcirrose was de schijnbare totale klaring van fosinopriilaat verlaagd en de plasma AUC ongeveer verdubbeld.

### *Verminderde werking van de nier*


In geval van een verminderde werking van de nieren, dient de begin dosering van fosinoprilnatrium niet te worden aangepast. Routinecontrole van kalium- en creatinine maakt onderdeel uit van de normale medische behandeling van deze patiënten (zie rubrieken 4.2 en 4.3). Fosinopril/hydrochloorthiazide dient echter met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring  $< 30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>). De cumulatieve effecten van hydrochloorthiazide en hydrochloorthiazide geassocieerde precipitatie van azotemie kan optreden bij patiënten met een verminderde werking van de nier. Tevens, kan als een gevolg van de remmende werking van fosinopril op het renine-angiotensine-aldosteron systeem, verandering in de nierfunctie optreden bij gevoelige personen.

Bij patiënten met hartfalen, kan hypotensie na het starten van de behandeling met ACE-remmers leiden tot een verdere vermindering van de nierwerking. Acuut nierfalen, normaal gesproken reversibel, is in deze situatie gerapporteerd.

Bij patiënten met bilaterale renale arterie stenose in één of beide nieren, die behandeld worden met ACE-remmers, zijn toenames van bloedureum en serumcreatinine vastgesteld. Deze toenames zijn meestal reversibel na staken van de behandeling. Dit is in het bijzonder waarschijnlijk bij patiënten met nierinsufficiëntie. Indien tevens renovasculaire hypertensie optreedt, bestaat een verhoogd risico op ernstige hypotensie en verminderde werking van de nieren. Bij deze patiënten dient de behandeling te worden begonnen onder nauwe medische begeleiding. Aangezien behandeling met diuretica een factor kan zijn die bijdraagt aan bovengenoemde omstandigheden, dient de behandeling te worden gestopt en de nierfunctie te worden gecontroleerd in de eerste weken van de behandeling met fosinoprilnatrium.

Bij enige patiënten met hypertensie zonder een duidelijke tevoren vastgestelde renaal vasculaire ziekte ontwikkelden toenames van bloedureum en serumcreatinine, meestal gering en voorbijgaand van aard, in het bijzonder indien fosinoprilnatrium in combinatie met een diureticum wordt toegediend. Het is waarschijnlijker dat dit optreedt bij patiënten met een verminderde werking van de nieren in de anamnese. Een verminderde dosering en/of staking van het diureticum en/of ACE-remmer kan vereist zijn.

### *Verstoring van de elektrolytenbalans*

Fosinoprilnatrium/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg, tabletten 34391	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2211a Pag. 7 van 23

Zoals van toepassing op iedere patiënt die met diuretica behandeld wordt dient serumelectrolyt periodiek bepaald te worden. Thiaziden, waaronder hydrochloorthiazide kunnen verstoring van de vloeistof- of elektrolytenbalans veroorzaken (hypokaliëmie, hyponatriëmie en hypochloremische alkalose). Patiënten dienen periodiek gecontroleerd te worden op klinische signalen of symptomen van verstoring van de vloeistof- of elektrolytenbalans, zoals droge mond, dorst, zich slap voelen, lethargie, slaperigheid, rusteloosheid, spierpijn of krampen, vermoeide spieren, hypotensie, oligurie, tachycardie, gastro-intestinale stoornissen zoals misselijk en overgeven. Hoewel hypokaliëmie zich kan ontwikkelen in samenhang met thiazide-diuretica, vooral met snel optredende diurese of in aanwezigheid van ernstige cirrose, kan gelijktijdige behandeling met fosinopril diuretisch geïnduceerde hypokaliëmie verminderen. Het risico op hypokaliëmie is het grootst bij patiënten met levercirrose, patiënten met snel optredende diurese, patiënten die te weinig elektrolyten innemen en bij patiënten die gelijktijdig met corticosteroïden of ACTH behandeld worden (zie rubriek 4.5). Bij oedemateuze patiënten kan hyponatriëmie optreden bij warm weer. Het netto-effect van fosinopril/hydrochloorthiazide kan zijn om een onveranderd serumkalium te verhogen, te verminderen of weg te laten gaan. Chloride tekort is over het algemeen mild en normaliter is geen behandeling vereist. Thiaziden kunnen de excretie van calcium in de urine doen afnemen en gedurende een bepaalde periode een lichte verhoging van serumcalcium veroorzaken bij afwezigheid van een reeds bekend verstoord calcium metabolisme. Pathologische veranderingen in de bijnierschilddklier met hypercalciëmie en hypofosfatemie zijn waargenomen bij een paar patiënten op langdurige behandeling met thiazide. De voorkomende complicaties van hyperparathyroïdisme, zoals renale lithiasis, botresorptie en maagzweren, zijn niet waargenomen. De behandeling met thiaziden dient te worden gestaakt voordat testen van de parathyroidfunctie kan worden uitgevoerd. Het is bekend dat door behandeling met thiaziden de excretie van magnesium in de urine kan toenemen waardoor hypomagnesiëmie kan optreden.

#### *Stofwisselingsstoornissen*

Hyperurikemie kan optreden en een acute aanval van jicht kan worden versneld bij bepaalde patiënten die een thiazide behandeling ontvangen. De behoefte aan insuline bij diabetespatiënten kan worden gewijzigd en latente diabetes mellitus kan zich openbaren gedurende de thiazide behandeling. Verhogingen in cholesterol en triglyceride niveaus zijn geassocieerd met de behandeling van thiazidediuretica.

#### *Hoesten*

Hoesten is gemeld bij gebruik van ACE-remmers, waaronder fosinopril. Kenmerkend is een niet-productieve, aanhoudende hoest, die verdwijnt na staking van de therapie. Bij de gedifferentieerde diagnose van hoest dient rekening te worden gehouden met hoest geïnduceerd door ACE-remmers.

#### *Operatie/Anesthesie*


Bij patiënten die een operatie of anesthesie ondergaan dan wel behandeld worden met geneesmiddelen die hypotensie veroorzaken, kan fosinopril de vorming van angiotensine II blokkeren die secundair is bij de compensatoire renine afgifte. Dit kan worden gecorrigeerd door volumevergroting.

#### *Systemische Lupus Erythematosus*

Gemeld is dat thiazidediuretica exacerbatie of activering van systemische lupus erythematosus kan veroorzaken.

#### *Aorta en mitrale klep stenose/hypotrofe cardiomyopathie*

Zoals ook bij andere angiotensine-converting enzymes (ACE) remmers, is voorzichtigheid geboden bij patiënten met mitrale klep stenose en obstructie van de uitstroom van de linker hartkamer zoals aorta stenose en hypotrofe cardiomyopathie.

Fosinoprilnatrium/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg, tabletten 34391	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2211a    Pag. 8 van 23

### *Pediatrische populatie*

De veiligheid en effectiviteit bij kinderen is niet vastgesteld.

### *Geriatrisch gebruik*

Onder patiënten die fosinopril/hydrochloorthiazide in klinische studies ontvangen, was 20% tussen de 65 en 75 jaar oud. Algemene verschillen in effectiviteit of veiligheid was niet vastgesteld onder deze en jongere patiënten; echter grotere gevoeligheid bij enkele oudere individuen kan niet worden uitgesloten.

### *Patiënten die een niertransplantatie hebben ondergaan*

Aangezien er geen ervaring bestaat over het gebruik van fosinopril in patiënten die een niertransplantatie hebben ondergaan, wordt toediening bij deze groep van patiënten niet aangeraden.

### *Ras*

Zoals bij andere ACE-remmers kan het zijn dat fosinoprilnatrium minder werkzaam is in de bloeddruk verlagende werking bij negroïde patiënten dan bij niet-negroïde patiënten, mogelijk doordat bij negroïde mensen met een hoge bloeddruk vaker laag renine voorkomt.

### *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, diabetes mellitus, hypoaldosterisme en/of bij patiënten die kaliumsupplementen (waaronder zoutvervangers), kaliumsparende diuretica, trimethoprim of co-trimoxazol (ook bekend als trimethoprim/sulfamethoxazol) of, in het bijzonder, aldosteronantagonisten of angiotensinereceptorblokkers gebruiken. Kaliumsparende diuretica en angiotensinereceptorblokkers dienen met voorzichtigheid toegepast te worden bij patiënten die ACE-remmers gebruiken, waarbij de serumkaliumspiegels en de nierfunctie gemonitord moeten worden (zie rubriek 4.5).

### *Patiënten met diabetes*

Bij patiënten die behandeld worden met orale anti-diabetica of insuline dient het glykemisch systeem zorgvuldig gecontroleerd te worden gedurende de eerste maand van de behandeling met een ACE-remmer (zie rubriek 4.5).

### Hydrochloorthiazide

#### *Metabole en endocriene effecten*


Thiazide therapie kan de glucosetolerantie verminderen. Aanpassing van de dosering van insuline of orale hypoglykemische geneesmiddelen kan noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.5). Latente diabetes mellitus kan zich manifesteren gedurende de behandeling met thiazides.

Een toename van cholesterol en triglyceride spiegels wordt geassocieerd met diuretische thiazide therapie. Thiazide therapie kan leiden tot hyperuricemie en/of jicht bij bepaalde patiënten.

### 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.



Fosinoprilnatrium/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg, tabletten 34391	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2211a Pag. 9 van 23

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).

#### *Choroïdale effusie, acute myopie en secundair nauwe-kamerhoekglaucoom*

Sulfonamide- of sulfonamidederivaten kunnen een idiosyncratische reactie veroorzaken die leidt tot choroïdale effusie met gezichtsvelddefect voorbijgaande myopie en acuut nauwe-kamerhoekglaucoom. Hoewel hydrochloorthiazide een sulfonamide is, zijn er enkel geïsoleerde gevallen van nauwe-kamerhoek gemeld waarbij een causaal verband niet is vastgesteld. Symptomen hiervan zijn een acuut verminderd zicht of oogpijn. Kenmerkend is dat deze symptomen optreden binnen enkele uren tot weken na de eerste inname van het geneesmiddel. Onbehandeld acuut gesloten hoek glaucoom kan leiden tot een blijvend verlies van het zicht. Als eerste stap wordt de geneesmiddelen inname zo snel als mogelijk stopgezet. Een onmiddellijke medische of chirurgische interventie moet overwogen worden als de intra-oculaire druk niet onder controle kan gebracht worden. Allergie voor sulfonamiden of penicilline is een risico verhogende factor om acuut gesloten hoek glaucoom te ontwikkelen.

#### *Acute respiratoire toxiciteit*

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

#### *Overig*

Overgevoeligheidsreacties kunnen optreden bij patiënten met of zonder een voorgeschiedenis van allergie of bronchiale astma.

#### Fosinoprilnatrium/Hydrochloorthiazide

##### *Risico op hypokaliëmie*


In geval van combinatie van een ACE-remmer met een thiazidediureticum kan niet uitgesloten worden dat hypokaliëmie kan optreden. Regelmatige controle van serumkalium dient te worden uitgevoerd.

#### Hulpstoffen

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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**

Fosinoprilnatrium/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg, tabletten 34391	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2211a Pag. 10 van 23

## Fosinoprilnatrium

### *Diuretica*

Indien een diureticum wordt toegevoegd aan de behandeling van patiënten die fosinoprilnatrium gebruiken is het bloeddrukverlagend effect meestal additief.

Patiënten die reeds behandeld worden met een diureticum en in het bijzonder patiënten die recent met de behandeling met een diureticum zijn begonnen kunnen soms last ondervinden van een excessieve daling van de bloeddruk wanneer fosinoprilnatrium wordt toegevoegd. De mogelijkheid van symptomatische hypotensie met fosinoprilnatrium kan worden geminimaliseerd door de behandeling met het diureticum te staken voordat de behandeling met fosinoprilnatrium wordt gestart (zie rubrieken 4.2 en 4.4)

### *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.

### *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).

### *Lithium*

Reversibele toename van de serumlithium concentratie en toxiciteit zijn gemeld bij gecombineerde behandeling van lithium en ACE-remmers. Het gebruik van fosinoprilnatrium met lithium wordt niet aangeraden, maar als de combinatie nodig blijkt te zijn, dient de serumlithium spiegel nauwkeurig te worden bewaakt in de loop van de behandeling.

### *Niet-steroïde ontstekingsremmende geneesmiddelen (NSAID's) waaronder acetylsalicylzuur $\geq 3$ g/dag*

Chronische toediening van NSAID's kan de bloeddrukverlagende werking van een ACE-remmer verminderen. NSAID's en ACE-remmers hebben een additief effect op de toename van serumkalium en kan leiden tot een verslechtering van de nierwerking. Deze effecten zijn normaliter reversibel. Zelden treedt acuut nierfalen op, in dit geval vooral bij patiënten met een verminderde nierwerking zoals ouderen of personen die gedehydrateerd zijn.

Fosinoprilnatrium/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg, tabletten 34391	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2211a Pag. 11 van 23

#### *Andere anti-hypertensieve geneesmiddelen*

Combinatie met andere anti-hypertensieve geneesmiddelen zoals bètablokkers, methyldopa, calciumantagonisten en diuretica kunnen de anti-hypertensieve werking versterken. Gebruik in combinatie met glyceryltrinitraat en andere nitraten of andere vasodilatoren kunnen ervoor zorgen dat de bloeddruk verder daalt.

#### *Tricyclische anti-depressiva/anti-psychotica/anaestetica*

Gecombineerd gebruik van anaestetica, tricyclische anti-depressiva en anti-psychotica met ACE-remmers kan leiden tot een verdere daling van de bloeddruk.

#### *Sympatomimetica*

Sympatomimetica kunnen de bloeddrukverlagende werking van ACE-remmers verminderen.

#### *Anti-diabetica*

Epidemiologische onderzoeken suggereren dat gelijktijdige toediening met ACE-remmers en anti-diabetische geneesmiddelen (insuline, orale anti-glykemische geneesmiddelen) kan leiden tot een versterkte bloedglucose verlagende werking met het risico op hypoglykemie. Dit effect lijkt meer waarschijnlijk gedurende de eerste weken van de gecombineerde therapie en bij patiënten met een verminderde werking van de nieren.

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

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

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

De combinatie van fosinoprilnatrium met immunosuppressieve geneesmiddelen en/of geneesmiddelen die leucopenie kunnen veroorzaken dienen te worden vermeden.

#### *Alcohol*

Alcohol versterkt de bloeddrukverlagende werking van fosinoprilnatrium.

#### *Antacida*

Antacida (bijvoorbeeld aluminiumhydrochloride, magnesiumhydrochloride en simeticon) kan de absorptie van fosinoprilnatrium verminderen en daarom dient er een periode van minstens twee uur in acht te worden genomen tussen de toedieningen van beide geneesmiddelen.

#### *Laboratoriuminteracties*


Ten gevolge van fosinoprilnatrium kunnen valse lage gehalten serumdigoxine gemeten worden als gebruik gemaakt wordt van de koolstof absorptiemethode (Kit RIA Digi-Tab® voor digoxine). Andere kits, die gebruik maken van de antilichaam gecoatete buis methode, kunnen in plaats daarvan gebruikt worden. Het is raadzaam de behandeling met fosinoprilnatrium enkele dagen uit te stellen voor de parathyroïdfunctie te testen.

#### Hydrochloorthiazide

#### *Alcohol, barbituraten en narcotische analgetica*

Mogelijke versterking van orthostatische hypotensie.

#### *Amfotericine B (parenteraal), carbaxolone, corticosteroiden (ACTH) en laxerende middelen*

Fosinoprilnatrium/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg, tabletten 34391	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2211a Pag. 12 van 23

Hydrochloorthiazide kan onevenwichtigheden in de electrolytbalans versterken, in het bijzonder hypokaliëmie.

*Bloedsuikerverlagende geneesmiddelen (orale geneesmiddelen en insuline)*

Thiaziden kunnen de bloedsuikerspiegel verhogen; dus het kan nodig zijn de dosering of antidiabetica geneesmiddelen aan te passen (zie rubriek 4.4).

*Calciumzouten en vitamine D*

Toegenomen serumcalciumspiegels kunnen optreden door afgenomen excretie bij gecombineerde toediening met thiazide diuretica.

*Digitalis glycosides*

Toegenomen risico op digitalis intoxicatie geassocieerd met thiazide-geïnduceerde hypokaliëmie.

*Cholestyramine en colestipol*

Deze geneesmiddelen kunnen de absorptie van hydrochloorthiazide vertragen of laten afnemen. Sulfonamidediuretica dienen daarom minstens één uur vóór of 4-6 uur ná inname van deze geneesmiddelen te worden ingenomen.

*Pressoramines (bijvoorbeeld epinefrine)*

Mogelijk verminderde reactie op vasopressors, maar niet dusdanig dat het gebruik hiervan bij voorbaat kan worden uitgesloten.

*Cytostatica (bijvoorbeeld cyclofosfamide, fluorouracil, methotrexaat)*

Toegenomen beenmerg toxiciteit (in het bijzonder granulocytopenie) door afgenomen renale excretie van deze cytotoxische substanties ten gevolge van hydrochloorthiazide.

*Anti-jicht behandeling (bijvoorbeeld allopurinol, benzbromaron)*

Aanpassing van de dosering van de anti-jicht behandeling kan nodig zijn, aangezien hydrochloorthiazide de urinezuurspiegel kan verhogen. Verhoging van de dosering van probenecide of sulfinpyrazon kan nodig zijn.

*Geneesmiddelen die geassocieerd worden met torsade de pointes*


Gezien het risico op hypokaliëmie, is voorzichtigheid vereist wanneer hydrochloorthiazide in combinatie met geneesmiddelen wordt gebruikt die geassocieerd worden met torsade de pointes, bijvoorbeeld bepaalde anti-aritmetica, bepaalde anti-psychotica en andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat deze torsade de pointes induceren.

*Carbamazepine*

Risico op symptomatische hyponatriëmie. Bij gelijktijdig gebruik dient de electrolyten balans gecontroleerd te worden. Indien mogelijk dient een andere klasse van diuretica te worden gebruikt.

*Geneesmiddelen gebruikt tijdens een operatie*

De effecten van niet depolariserende spierverslappers, preanesthetica en anesthetica gebruikt tijdens een operatie (bijvoorbeeld tubocurarinechloride en gallamine triethiodide) kan worden versterkt door hydrochloorthiazide; aanpassing van de dosering kan nodig zijn. Vocht en elektrolyten onevenwichtigheden dienen, indien mogelijk, voorafgaand aan de operatie gecontroleerd en gecorrigeerd te worden. Bij patiënten die fosinopril/hydrochloorthiazide en pressorstoffen (bijvoorbeeld noradrenaline) gebruiken die een

Fosinoprilnatrium/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg, tabletten 34391	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2211a Pag. 13 van 23

operatie ondergaan is voorzichtigheid geboden. Pre-anesthesie en anesthesie middelen dienen in een gereduceerde dosering te worden gegeven en, indien mogelijk, dient de behandeling met hydrochloorthiazide een week voorafgaand aan de operatie gestaakt te worden.

#### *Klinische chemie*

Hydrochloorthiazide kan diagnostische interferentie van de bentiromide test veroorzaken. Thiazides kunnen het serum PBI (Protein Bound Iodine) spiegels verlagen zonder tekenen van de schildklierstoornissen.

#### *Andere diuretica en bloeddrukverlagende geneesmiddelen*

Het thiazide component van Fosinoprilnatrium/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg kan de werking van andere bloeddrukverlagende geneesmiddelen versterken, Vooral ganglion of perifere adrenerge blokkers. Hydrochloorthiazide kan een wisselwerking hebben met diazoxide; bloedglucose, serum urinezuur en bloeddruk dienen gecontroleerd te worden.

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).

#### Fosinoprilnatrium/Hydrochloorthiazide

##### *Kaliumsparende diuretica en kaliumsupplementen*


ACE-remmers verminderen het verlies van kalium geïnduceerd door diuretica. Kaliumsparende diuretica (bijvoorbeeld spirinolacton, triamteren of amiloride), kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers kunnen leiden tot een significante toename van serumkalium in het bijzonder bij patiënten met een verminderde nierwerking. Als gelijktijdig gebruik nodig is vanwege bewezen hypokaliëmie, dienen deze geneesmiddelen voorzichtig gebruikt te worden en de serumkaliumspiegel regelmatig gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).

##### *Lithium*

Reversibele toenames van serumlithiumconcentratie en toxiciteit zijn gemeld bij gelijktijdige toediening van lithium met ACE-remmers. Het gelijktijdig gebruik van thiazidediuretica kan het reeds bestaande risico van lithiumtoxiciteit met ACE-remmers verhogen. De combinatie van fosinoprilnatrium en hydrochloorthiazide met lithium wordt daarom niet aangeraden en zorgvuldige controle van de serumlithium spiegels dient te worden uitgevoerd als deze combinatie noodzakelijk is.

##### *Remmers van endogene synthese prostaglanin*

Bij sommige patiënten kunnen deze middelen de effecten van diuretica verminderen. Tevens is gemeld dat indomethacine het bloeddrukverlagende effect van andere ACE-remmers verminderd, vooral bij een laag renine hypertensie. Andere niet-steroidale ontstekingsremmende middelen (bijvoorbeeld acetylsalicylzuur) kunnen hetzelfde effect hebben.

Fosinoprilnatrium/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg, tabletten 34391	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2211a    Pag. 14 van 23

#### *Cotrimoxazol (trimetoprim/sulfamethoxazol)*

Patiënten die trimethoprim/sulfamethoxazole gebruiken hebben mogelijk een verhoogd risico op hyperkalemie.

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### Zwangerschap

#### *ACE-remmers*

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

#### *Hydrochloorthiazide*


Er is slechts beperkte ervaring met het gebruik van hydrochloorthiazide tijdens zwangerschap, met name in het eerste trimester. Experimenteel onderzoek bij dieren is niet toereikend. Hydrochloorthiazide passeert de placenta. Op basis van de farmacologische werkzaamheid van hydrochloorthiazide kan het gebruik hiervan tijdens het tweede en derde trimester de foetoplacentaire perfusie verstoren en leiden tot foetale en neonatale effecten zoals icterus, verstoring van de elektrolytenbalans en trombocytopenie. Hydrochloorthiazide dient niet te worden gebruikt voor zwangerschapsoedeem, zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie, omdat dit het risico op verminderd plasmavolume en placentaire hypoperfusie oplevert, terwijl het geen positieve invloed op het ziektebeeld heeft. Hydrochloorthiazide dient niet te worden gebruikt voor essentiële hypertensie bij zwangere vrouwen, behalve in het zeldzame geval dat er geen andere behandeling mogelijk is.

### Borstvoeding

#### *Fosinopril*

Omdat er slechts zeer beperkte informatie beschikbaar is over het gebruik van fosinoprilnatrium 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*

<b>Fosinoprilnatrium/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg, tabletten</b> RVG 34391	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2211a      Pag. 15 van 23

Hydrochloorthiazide wordt in kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden. Hoge doseringen thiazides kunnen door sterke diuresis de melkproductie remmen. Het gebruik van fosinopril tijdens het geven van borstvoeding wordt niet aanbevolen. Als hydrochloorthiazide 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**

Er is geen onderzoek uitgevoerd naar de invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Er kunnen verschillende reacties optreden, zoals duizeligheid en/of vermoeidheid die de rijvaardigheid of het vermogen machines te bedienen kunnen beïnvloeden, met name aan het begin van de behandeling, wanneer de dosis wordt verhoogd of wanneer de behandeling wordt gecombineerd met andere antihypertensiva.

#### 4.8    **Bijwerkingen**

De volgende ongewenste bijwerkingen zijn gemeld aan het begin van de behandeling met fosinoprilnatrium of andere ACE-remmers of hydrochloorthiazide:

De volgende bijwerkingen zijn vastgesteld naar frequentie:

zeer vaak    :  $\geq 1/10$

vaak         :  $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$


soms         :  $\geq 1/1000$  tot  $< 1/100$

zelden       :  $\geq 1/10.000$  tot  $< 1000$

zeer zelden :  $< 1/10.000$


Onbekend    : (kan niet op grond van de beschikbare gegevens worden geschat)

<b>Orgaansysteemklasse</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerkingen</b>
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>	Vaak	Bovenste luchtweginfectie
	Soms	Rhinitis
	Zelden	Sialoadenitis
	Onbekend	Keelholteontsteking
<i>Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)</i>	Niet bekend	Niet-melanome huidkanker (basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom)
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	Soms	Voorbijgaande verlaging van het hemoglobine, verlaging van hematocriet
	Zelden	Eosinofilie, beenmergdepressie
	Onbekend	Lymfadenopathie, leukopenie, neutropenie, agranulocytose, trombocytopenie, anemie (waaronder aplastische anemie en hemolytische anemie)
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	Zeer vaak	Hyperglykemie, glucosurie, hyperurikemie, verstoring van de elektrolytbalans (waaronder hyponatriëmie en hypokaliëmie), verhoging van cholesterol en triglyceriden

<b>Fosinoprilnatrium/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg, tabletten 34391</b>	<b>RVG</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>		Rev.nr. 2211a Pag. 16 van 23

	Soms	Anorexia, hyperkaliëmie
	Onbekend	Jicht, hypochloremische alkalose, metabole alkalose
<i>Psychische stoornissen</i>	Soms	Verwardheid
	Zelden	Rusteloosheid, slaapstoornissen
	Onbekend	Depressie, libidostoornis
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Vaak	Hoofdpijn, duizeligheid
	Soms	Smaakstoornis, tremor
	Zelden	Dysfasie, geheugenstoornissen, disorientatie
	Onbekend	Somnolentie, paresthesie, hypoesthesie, syncope, cerebrovasculair accident
<i>Oogaandoeningen</i>	Onbekend	Choroïdale effusie, acute bijziendheid en secundair gesloten hoekglaucoom, visuele stoornissen, xanthopsie, voorbijgaand troebel zicht
<i>Evenwichtsorgaan en ooraandoeningen</i>	Soms	Oorpijn
	Onbekend	Tinnitus, vertigo
<i>Hartaandoeningen</i>	Vaak	Tachycardie, palpitaties
	Soms	Hartstilstand, geleidingstoornissen
	Onbekend	Hartritmestoornissen, angina pectoris, myocardiaal infarct
<i>Bloedvataandoeningen</i>	Soms	Hypertensie, shock, voorbijgaande ischemie
	Zelden	Hemorrhage, perifere vasculaire ziekte
	Zeer zelden	Acute respiratory distress'-syndroom (ARDS) (zie rubriek 4.4)
	Onbekend	Hypotensie, orthostatische hypotensie, claudicatio intermittens, necrotiserende vasculitis, blozen
<i>Ademhalingstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	Vaak	Hoesten
	Soms	Dyspnoe, tracheobronchitis, sinusitis
	Zelden	Epistaxis, laryngitis/heesheid, pneumonia
	Onbekend	Sinuscongestie, ademhalingsmoeilijkheden, pneumonitis, pulmonair oedeem, bronchospasmen
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>	Vaak	Constipatie, maagirritaties
	Soms	Droge mond, flatulentie
	Zelden	Orale laesies, gezwollen tonge, abdominale distensie, dysfagie
	Zeer zelden	Intestinaal angio-oedeem (sub) ileus
	Onbekend	Misselijkheid, overgeven, diarree, buikpijn, dyspepsie, gastritis, oesofagitis, pancreatitis, dysgeusie
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	Zeer zelden	Leverfalen
	Onbekend	Hepatitis, cholestatische geelzucht
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	Vaak	Dermatitis




<b>Fosinoprilnatrium/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg, tabletten 34391</b>	<b>RVG</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>		Rev.nr. 2211a Pag. 17 van 23

	Soms	Hyperhidrosis
	Zelden	Cutane lupus erythematosose-achtige reacties, re-activatie van cutane lupus erythematosose, anafylactische reacties, toxische epidermale necrolyse
	Onbekend	Angio-oedeem, huiduitslag, Stevens-Johnsons syndroom, purpura, pruritus, urticaria, fotosensitiviteitsreactie, symptoom-complex*
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</i>	Vaak	Skeletspierstelselpijn
	Zelden	Artritis
	Onbekend	Myalgie, spierspasmen, artralgie
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>	Soms	Interstitiële nefritis, proteïnurie
	Zelden	Renale dysfunctie, prostaatafwijkingen
	Zeer zelden	Acuut nierfalen
	Onbekend	Pollakiurie, dysurie, nierfalen
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>	Onbekend	Seksuele dysfunctie
<i>Algemene aandoeningen en voedingsplaatsstoornissen</i>	Vaak	Vermoeidheid, zwakte
	Soms	Pyrexie, perifeer oedeem, plotselinge dood, thoracale pijn
	Zelden	Zwakte in één extremiteit
	Onbekend	Oedeem, pijn op de borst, asthenie
<i>Onderzoeken</i>	Vaak	Reversibele verhoging van stoffen die met de urine worden uitgescheiden (creatinine, ureum)
	Soms	Gewichtstoename
	Zelden	Lichte verhoging van hemoglobine, hyponatriëmie
	Onbekend	Abnormale leverfunctietest (verhoogde transaminasen, verhoogde bloedlactaat dehydrogenase, verhoogde bloedalkalische fosfatase en verhoogde bilirubine in het bloed), abnormale bloedelektrolyten, abnormaal bloedurinezuur, abnormaal bloedglucose, abnormaal bloedmagnesium, abnormaal cholesterolgehalte in het bloed, abnormale bloedtriglyceriden, abnormaal calciumgehalte in het bloed

\*Een symptomatisch complex is gerapporteerd waarbij één of meer van de volgende symptomen kunnen voorkomen: koorts, vasculitis, myalgie, arthralgie/arthritis, positieve antinucleaire antilichamen (ANA), verhoogde bezinkingssnelheid van erythrocyten (BSE), eosinofilie en leucocytose, huiduitslag, fotosensibiliteit of andere huid-aandoeningen.

Bij de klinisch studies die met fosinoprilnatrium zijn verricht was de incidentie van bijwerkingen niet verschillend tussen ouderen (ouder dan 65 jaar) en jongere patiënten.

Fosinoprilnatrium/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg, tabletten 34391	RVG	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2211a Pag. 18 van 23

### 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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb ([www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)).

## 4.9 Overdosering

### Symptomen

Afhankelijk van de hoeveelheid ingenomen product kunnen de volgende symptomen optreden: ernstige hypotensie, bradycardie, circulatoire shock, verstoring van de electrolytbalans, nierfalen, persistente diurese, verminderd bewustzijn (waaronder coma), convulsies, parese, hartritmestoornissen, paralytische ileus.

### Behandeling

De aanbevolen behandeling van overdosering is intraveneuze infusie van een fysiologische zoutoplossing. Na inname van een overdosis dienen de patiënten onder nauw toezicht te staan, bij voorkeur op een intensive care afdeling. Serum electrolyten en creatinine dienen regelmatig gecontroleerd te worden. Voorgestelde maatregelen waaronder opwekken van braken en/of maagspoelen en correctie van dehydratie, verstoring van de elektrolytenbalans en hypotensie door gevestigde procedures. Therapeutische maatregelen zijn afhankelijk van de aard en de ernst van de symptomen. Maatregelen om absorptie te voorkomen zoals maagspoelen, toedienen van absorberende stoffen natriumsulfaat binnen 30 minuten na inname en versnelde eliminatie dienen toegepast te worden indien de ingestie recent is. Wanneer hypotensie optreedt, dient de patiënt in de liggende positie te worden geplaatst en zout- en volume aanvulling dient snel te worden gegeven. Een behandeling met angiotensine II infusie dient te worden overwogen. Bradycardie of overmatige vagale reacties dienen met atropine behandeld te worden. De gebruik van een pacemaker kan overwogen worden.

Fosinopril kan niet door dialyse uit het lichaam verwijderd worden.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen


Farmacotherapeutische groep: angiotensine convertende enzym (ACE) remmers met diuretica  
ATC-code: C09BA09

Fosinoprilnatrium/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg is een combinatie van een angiotensine convertende enzym (ACE) remmer (fosinoprilnatrium) en een diureticum (hydrochloorthiazide).

### Fosinoprilnatrium

#### *Werkingsmechanisme*

Fosinoprilnatrium is de ester prodrug van de langwerkende ACE-remmer fosinopriilaat. Na orale toediening wordt fosinopril snel en volledig omgezet in het actieve fosinopriilaat. Fosinoprilnatrium bevat een

Fosinoprilnatrium/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg, tabletten 34391	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2211a Pag. 19 van 23

fosfnylgroep die in staat is om specifiek te binden aan de actieve plaats van het peptidyl dipeptidase angiotensine convertend enzym, waardoor de omzetting van het decapeptide angiotensine I in het octapeptide angiotensine II verhinderd wordt. De resulterende afname in angiotensine II niveaus leidt tot afname van vasoconstrictie en een afname van aldosteronsecretie, wat een lichte toename van het serum kalium en verlies van natrium en vocht veroorzaakt. Normaal gesproken is er geen verandering in renale bloedflow of glomerulaire filtratie snelheid.

ACE-remming vermindert tevens de afbraak van de sterk werkzame bloedvatverwijdende bradykinine, dat bijdraagt aan het antihypertensief effect; fosinoprilnatrium heeft een therapeutisch effect bij hypertensieve patiënten met lage renine spiegels.

#### *Farmacodynamische effecten*

Toediening van fosinoprilnatrium aan patiënten met hypertensie verlaagt de bloeddruk in zowel liggende als staande positie zonder een significante toename van de hartsnelheid.

Bij hypertensie reduceert fosinoprilnatrium de bloeddruk binnen 1 uur na toediening en treedt het maximale effect binnen 3 tot 6 uur op. In de gebruikelijke dagelijkse dosering houdt het antihypertensieve effect 24 uur aan. Bij sommige patiënten aan wie fosinoprilnatrium in lagere doses wordt toegediend kan het effect aan het einde van het doseringsinterval minder worden. Orthostatische effecten en tachycardie zijn zeldzaam maar kunnen optreden bij patiënten met zoutdepletie of hypovolemie (zie rubriek 4.4). Bij sommige patiënten kan het 3-4 weken duren voordat de optimale bloeddrukverlaging is verkregen. Fosinoprilnatrium en thiazide diuretica hebben additieve effecten.

#### *Klinische werkzaamheid en veiligheid*

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


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

In deze studies werd geen relevant positief effect op de nierfunctie en/of cardiovasculaire uitkomsten en de mortaliteit gevonden, terwijl een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acute nierbeschadiging en/of hypotensie werd gezien in vergelijking met monotherapie. Gezien hun overeenkomstige farmacodynamische eigenschappen zijn deze uitkomsten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten.

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

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

#### Hydrochloorthiazide

Fosinoprilnatrium/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg, tabletten 34391	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2211a Pag. 20 van 23

Het mechanisme achter het bloeddrukverlagende effect van thiazide diuretica is onbekend. Tiazides hebben effect op het tubulaire mechanisme van elektrolyten reabsorptie waarbij de excretie van natrium en chloride in ongeveer gelijke hoeveelheden wordt verhoogd. Natriuresis veroorzaakt een secundair verlies van kalium en bicarbonaat. Hydrochloorthiazide verhoogt de plasma renine activiteit, verhoogt de aldosteron secretie en verlaagd het plasma kalium niveau. Gelijktijdig gebruik van fosinopril versterkt kalium verlies dat wordt veroorzaakt door hydrochloorthiazide.

Hydrochloorthiazide is een benzothiadiazine. Thiazides werken direct op de nieren door de toename van de excretie van natriumchloride en hierbij ook van geassocieerd water. De belangrijkste plaats waarop deze geneesmiddelen aangrijpen is de vroege distale tubulus. Hier kunnen ze het elektrisch neutrale NaCl co-transport in het lumen van de celmembraan remmen. De excretie van kalium en magnesium neemt toe terwijl de excretie van calcium afneemt. Hydrochloorthiazide veroorzaakt een lichte excretie van bicarbonaat en de excretie van chloride is groter dan de excretie van natrium. Metabole acidose kan zich ontwikkelen gedurende de behandeling met hydrochloorthiazide. Zoals bij andere organische zuren vindt actieve excretie van hydrochloorthiazide plaats in de proximale tubulus. De diuretische werking blijft intact bij metabole acidose of metabole alkalose.

Een verandering in de natriumbalans, een afname van extracellulair water en plasmavolume alsmede een verandering in de weerstand van de renale vaten en een afname van de respons op noradrenaline en angiotensine II staan ter discussie als mogelijke mechanismen voor de bloeddrukverlagende werking van hydrochloorthiazide.

De elektrolyt- en waterexcretie geïnduceerd door hydrochloorthiazide begint na 2 uur, bereikt een maximaal effect na 3-6 uur en blijft gedurende 6-12 gehandhaafd. Het bloeddrukverlagend effect treedt voor het eerst op na 3-4 dagen van behandeling en kan tot één week na beëindigen van de behandeling blijven voortbestaan.


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

#### Fosinoprilnatrium/hydrochloorthiazide

Tot dusver zijn er geen studies bekend van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bij gebruik van Fosinoprilnatrium/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg (een vaste combinatie van fosinopril en hydrochloorthiazide). Uit epidemiologische studies blijkt dat de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit afgenomen zijn bij gebruik van hydrochloorthiazide op langere termijn.

Fosinoprilnatrium/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg heeft zowel een bloeddrukverlagend als een diuretisch effect. Fosinopril en hydrochloorthiazide kunnen zowel alleen als in combinatie gebruikt worden voor de behandeling van hypertensie.

Uit klinisch onderzoek is gebleken dat de bloeddrukverlagende werking van fosinopril en hydrochloorthiazide synergetisch is. Het maximale bloeddrukverlagend effect wordt bereikt 2 tot 6 uur na toediening van de combinatie, waarbij een 24 uur durend bloeddrukverlagend effect bestaat. Fosinopril kan het kaliumverlies geassocieerd met hydrochloorthiazide doen verminderen.

Fosinoprilnatrium/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg, tabletten RVG 34391	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2211a Pag. 21 van 23

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Gelijktijdige toediening van fosinopril en hydrochloorthiazide heeft weinig of geen effect op de farmacokinetiek van een van de geneesmiddelen.

### Fosinoprilnatrium

#### *Absorptie*

Na orale toediening bedraagt de opname van fosinopril gemiddeld 30 tot 40 %. De opname van fosinopril wordt niet beïnvloed door de aanwezigheid van voedsel in het maag-darmstelsel, de snelheid van absorptie kan echter verlaagd zijn. Snelle en volledige hydrolyse naar het actieve fosinoprialaat treedt op in de gastroïntestinale mucosa en lever. De tijd tot het bereiken van  $C_{max}$  is onafhankelijk van de dosis en wordt bereikt in ongeveer 3 uur en is consistent met de piek inhibitie van de angiotensine I omzetting 3 tot 6 uur na toediening. Na meerdere of één enkele dosis zijn de farmacokinetische parameters ( $C_{max}$ , AUC) recht evenredig met de fosinoprialdosis die ingenomen is.

#### *Distributie*

Fosinoprialaat wordt in hoge mate aan eiwit gebonden (>95%), heeft een relatief kleine volume verdeling en heeft een verwaarloosbare binding met cellulaire bestanddelen in het bloed.

#### *Biotransformatie*

Eén uur na orale toediening van fosinoprilnatrium is minder dan 1% van het fosinopril onveranderd in het plasma aanwezig; 75% is aanwezig als actief fosinoprialaat, 15-20% als fosinoprialaat glucuronide (inactief) en de rest (ca. 5%) als de 4-hydroxy metaboliet van fosinoprialaat (actief).

#### *Eliminatie*

Na intraveneuze toediening wordt fosinopril door de lever en nieren geëlimineerd. Uit studies is gebleken dat bij hypertensieve patiënten met normale nier- en leverfunctie, die herhaalde doses fosinopril kregen, de effectieve  $T_{1/2}$  voor de accumulatie van fosinoprialaat gemiddeld 11,5 uur bedroeg. Fosinopril wordt zowel via de hepatische als de renale route geëlimineerd.

Fosinopril is slecht dialyseerbaar. De klaring van fosinoprialaat door hemodialyse en peritoneale dialyse was gemiddeld respectievelijk 2% en 7% van de ureumklaring


#### *Andere bijzondere patiëntengroepen*

##### *Nierfunctiestoornis*

Bij patiënten met nierfalen (creatinineklaring < 80 ml/min) bedraagt de totale lichaamsklaring van fosinoprialaat ongeveer de helft van de klaring bij patiënten met een normale nierfunctie, terwijl geen significante verschillen worden waargenomen in de absorptie, de biologische beschikbaarheid en de plasma eiwitbinding. De klaring van fosinoprialaat varieert niet in overeenstemming met de mate van nierfalen; de afname van de eliminatie door de nieren wordt gecompenseerd door een toename van hepatobiliaire eliminatie. Bij patiënten met verschillende stadia van nierfalen, waaronder terminaal nierfalen (creatinineklaring < 10 ml/min) is een kleine toename van de AUC waarde (minder dan het dubbele van de normale waarde) waargenomen.

##### *leverfunctiestoornis*

Bij patiënten met leverfalen (alcoholisme of galcirrose) is de hydrolyse van fosinoprilnatrium niet significant verminderd ofschoon de hydrolysesnelheid afgenomen kan zijn; de totale fosinoprialaatklaring is bijna de helft van de klaring die wordt waargenomen bij patiënten met een normale leverfunctie.

Fosinoprilnatrium/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg, tabletten 34391	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2211a    Pag. 22 van 23

## Hydrochloorthiazide

### *Absorptie*

Na orale toediening bedraagt de absorptie van hydrochloorthiazide uit het maagdarmkanaal ongeveer 80%. De systemische beschikbaarheid is  $71 \pm 15\%$ . De absorptie van hydrochloorthiazide wordt verhoogd door stoffen die de gastro-intestinale motiliteit verminderen.

### *Distributie*

De plasma eiwit binding van hydrochloorthiazide is 68%; het relatieve verdelingsvolume is 0,5-1,1 l/kg.

### *Metabolisme en excretie*

Bij gezonde personen wordt hydrochloorthiazide voor meer dan 95% in onveranderde vorm door de nieren uitgescheiden.

### *Eliminatie*

De halfwaardetijd bedraagt 5-15 uur bij normale nierfunctie. Maximale plasmaspiegels worden normaal na 1-2,5 uur bereikt. Dit is toegenomen bij verminderde werking van de nieren en bedraagt ongeveer 20 uur bij patiënten met terminaal verminderde werking van de nieren.

Het diuretisch effect treedt binnen 1-2 uur op. De duur van het diuretisch effect is 10-12 uur, afhankelijk van de dosering. Het antihypertensieve effect houdt tot 24 uur aan.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductietoxiciteit


Dierstudies hebben aangetoond dat angiotensin convertende enzymremmers een negatief effect hebben op de laat-foetale ontwikkeling, hetgeen leidt tot foetale morbiditeit en congenitale afwijkingen, in het bijzonder van de schedel.

Tevens zijn foetotoxiciteit, intra-uteriene groeiachterstand en persistente ductus arteriosus gemeld. Er wordt verondersteld dat deze afwijkingen in de ontwikkeling gedeeltelijk het gevolg zijn van de directe werking van ACE-remmers op het foetale renine-angiotensine systeem en gedeeltelijk het gevolg zijn van ischemie die optreedt als gevolg van maternale hypotensie, verminderde foetale placentaire bloedsomloop en afgifte van zuurstof/nutriënten aan de foetus (zie rubriek 4.6).

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Lactose monohydraat  
Titaandioxide (E 171)  
Geel ijzeroxide (E 172)  
Rood ijzeroxide (E 172)  
Gepregelatiniseerd zetmeel (maïs)  
Crosscarmelose natrium

Fosinoprilnatrium/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg, tabletten 34391	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2211a    Pag. 23 van 23

Glycerol dibehenaat

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25 °C.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Al/Al blisters

Verpakkingsgrootte: 10, 14, 20, 30, 50, 60 en 100 tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgroottes worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere instructies.

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

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

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

Fosinoprilnatrium/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg, tabletten    RVG 34391

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 september 2008

Datum van laatste hernieuwing: 1 maart 2010

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.2, 4.4, 4.5, 4.7, 4.8, 5.1 en 5.2: 21 mei 2022.