


<b>Ramipril/Hydrochloorthiazide Aurobindo 5/25 mg, tabletten</b> <b>RVG 35319</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2206      Pag. 1 van 21

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ramipril/Hydrochloorthiazide Aurobindo 5/25 mg, tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 5 mg ramipril en 25 mg hydrochloorthiazide.

Hulpstof met bekend effect:

Ramipril/Hydrochloorthiazide Aurobindo 5/25 mg bevat 129 mg lactosemonohydraat

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Ramipril/Hydrochloorthiazide Aurobindo 5/25 mg, tabletten: witte tot gebroken witte, capsulevormige, niet-omhulde platte tabletten, 5x10 mm, met een breukstreep aan een zijde en beide zijanten en inscriptie "25".

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van hypertensie.

Deze vaste dosiscombinatie is aangewezen bij patiënten waarbij de bloeddruk onvoldoende onder controle is met ramipril alleen of hydrochloorthiazide alleen.


### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

##### Volwassenen

De dosis moet individueel aangepast worden volgens het profiel van de patiënt (zie rubriek 4.4) en de bloeddrukcontrole. De toediening van de vaste combinatie van ramipril en hydrochloorthiazide wordt gewoonlijk aanbevolen na dosistitratie met één van de individuele componenten.

Ramipril/Hydrochloorthiazide Aurobindo moet gestart worden in de laagste beschikbare dosis. Indien nodig, kan de dosis geleidelijk verhoogd worden om de beoogde bloeddruk te bereiken; de maximale toegestane doseringen zijn 10 mg ramipril en 25 mg hydrochloorthiazide per dag.

<b>Ramipril/Hydrochloorthiazide Aurobindo 5/25 mg, tabletten</b> <b>RVG 35319</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	

Rev.nr. 2206

Pag. 2 van 21

### Bijzondere populaties

#### *Patiënten behandeld met diuretica*

Bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met diuretica, is voorzichtigheid aanbevolen aangezien hypotensie kan optreden na het opstarten van de behandeling. Er moet overwogen worden om de dosis van het diureticum te verlagen of het diureticum te stoppen alvorens een behandeling met Ramipril/hydrochloorthiazide Aurobindo te starten.

Als stopzetting van de behandeling niet mogelijk is, wordt aanbevolen de behandeling te starten met de kleinst mogelijke dosis ramipril (1,25 mg per dag) in een vrije combinatie. Aanbevolen wordt om vervolgens een overgang te maken naar een startdosering van niet meer dan 2,5 mg ramipril / 12,5 mg hydrochloorthiazide.

#### *Patiënten met nierfunctiestoornissen*

Ramipril/Hydrochloorthiazide Aurobindo is gecontra-indiceerd bij ernstige nierfunctiestoornissen omwille van de hydrochloorthiazide component (creatinineklaring < 30 ml/min) (zie rubriek 4.3). Patiënten met een verstoorde nierfunctie kunnen lagere doseringen van Ramipril/Hydrochloorthiazide Aurobindo nodig hebben. Patiënten met een creatinineklaring tussen 30 en 60 ml/min mogen alleen behandeld worden met de laagste vaste dosis combinatie van ramipril en hydrochloorthiazide na toediening van ramipril alleen. De maximale toegestane doseringen zijn 5 mg ramipril en 25 mg hydrochloorthiazide per dag.

#### *Patiënten met leverinsufficiëntie*

Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie mag de behandeling met Ramipril/Hydrochloorthiazide Aurobindo alleen onder strikt medisch toezicht worden opgestart en de maximale dagdosissen zijn 2,5 mg ramipril en 12,5 mg hydrochloorthiazide. Ramipril/Hydrochloorthiazide Aurobindo is gecontra-indiceerd bij ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

#### *Oudere patiënten*

De aanvangsdoseringen moeten lager zijn en de daarop volgende dosistitraties moeten geleidelijker zijn omwille van een hoger risico op bijwerkingen, in het bijzonder bij zeer oude en fragiele patiënten.

#### *Pediatrische patiënten*

Ramipril/Hydrochloorthiazide Aurobindo wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen en jongeren onder 18 jaar vanwege onvoldoende gegevens over veiligheid en werkzaamheid.


### Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Het wordt aanbevolen om Ramipril/Hydrochloorthiazide Aurobindo eenmaal per dag in te nemen, op hetzelfde tijdstip van de dag, gewoonlijk 's ochtends.

Ramipril/Hydrochloorthiazide Aurobindo kan ingenomen worden voor, met of na de maaltijden, omdat de inname van voedsel geen invloed heeft op de biobeschikbaarheid (zie rubriek 5.2).

Ramipril/Hydrochloorthiazide Aurobindo moet ingeslikt worden met vloeistof. Het mag niet gekauwd of geplet worden.

<b>Ramipril/Hydrochloorthiazide Aurobindo 5/25 mg, tabletten</b> <b>RVG 35319</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	

Rev.nr. 2206

Pag. 3 van 21

### 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een andere ACE-remmer (Angiotensine-Conversie-Enzym remmer) andere thiazidediuretica, sulfonamide-derivaten of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen .
- Voorgeschiedenis van angio-oedeem (hereditaire, idiopatische of te wijten aan een vorige angio-oedeem met ACE-remmers of AIIRAs)
- Extracorporale behandelingen die leiden tot contact van bloed met negatief geladen oppervlakken (zie rubriek 4.5)
- Belangrijke bilaterale arteria renalis stenose of stenose van de arteria renalis van één enkele functionerende nier.
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6)
- Lactatie (zie rubriek 4.6)
- Ernstige nierinsufficiëntie met een creatinineklaring lager dan 30 ml/min bij niet gedialyseerde patiënten
- Klinisch relevante elektrolytenstoornissen die kunnen verergeren na behandeling met Ramipril/Hydrochloorthiazide Aurobindo (zie rubriek 4.4)
- Ernstige leverinsufficiëntie, hepatische encephalopathie
- Het gelijktijdig gebruik van Ramipril/Hydrochloorthiazide Aurobindo met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).
- Gelijktijdig gebruik met sacubitril/valsartan. De behandeling met ramipril/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

#### Bijzondere populaties

##### *Zwangerschap*

Therapie met ACE-remmers zoals ramipril of Angiotensin II Receptor Antagonists (AIIRAs) moet niet gestart worden tijdens zwangerschap. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een alternatieve anti-hypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van de ACE-remmer/AIIRAs therapie noodzakelijk wordt geacht.


Als zwangerschap wordt vastgesteld, dient de behandeling met ACE-remmers/AIIRAs onmiddellijk gestaakt te worden, en moet, indien nodig begonnen worden met een alternatieve therapie (zie rubriek 4.3 en 4.6)

##### *Patiënten met een bijzonder risico op hypotensie*

##### *- Patiënten met een sterk geactiveerd renine-angiotensine-aldosteron systeem*

Patiënten met een sterk geactiveerd renine-angiotensine-aldosteron systeem hebben een risico op een acute uitgesproken bloeddrukdaling en een verslechtering van de nierfunctie als gevolg van de ACE-remming, in het bijzonder als een ACE-remmer of een gelijktijdig toegediend diureticum voor de eerste maal wordt toegediend of bij de eerste dosisverhoging.

Een significante activering van het renine-angiotensine-aldosteron systeem is te verwachten en medisch toezicht met inbegrip van bloeddrukcontrole is noodzakelijk, bijvoorbeeld bij:

<b>Ramipril/Hydrochloorthiazide Aurobindo 5/25 mg, tabletten</b> <b>RVG 35319</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2206      Pag. 4 van 21

- patiënten met ernstige hypertensie
- patiënten met gedecompenseerde congestieve hartinsufficiëntie
- patiënten met hemodynamisch relevante instroom- of uitstroombeslemming van het linkerventrikel (bijv. stenose van de aorta- of mitralisklep)
- patiënten met een unilaterale stenose van de nierarterie met een tweede functionele nier
- patiënten die een vocht- of zouttekort hebben of kunnen ontwikkelen (waaronder patiënten met diuretica)
- patiënten met levercirrose en/of ascites
- patiënten die een zware chirurgische ingreep ondergaan of tijdens een anesthesie met middelen die hypotensie veroorzaken.

Over het algemeen is het aanbevolen om dehydratie, hypovolemie of zouttekort te corrigeren voordat de behandeling wordt opgestart (bij patiënten met hartinsufficiëntie echter, moeten deze corrigerende maatregelen zorgvuldig afgewogen worden tegen het risico van volume overbelasting).

- *Chirurgie*

Het is aanbevolen om indien mogelijk de behandeling met angiotensine-conversie-enzym remmers zoals ramipril één dag vóór de chirurgische ingreep te onderbreken.

- *Patiënten met risico op cardiale of cerebrale ischemie in geval van acute hypotensie*

De initiële behandelingsfase vereist bijzonder medisch toezicht.

*Primair hyperaldosteronisme*

De combinatie ramipril + hydrochloorthiazide is geen preferentiële behandeling voor primair hyperaldosteronisme. Als ramipril + hydrochloorthiazide wordt gebruikt bij een patiënt met primair hyperaldosteronisme, moet de kalium plasmaspiegel zorgvuldig worden gecontroleerd.

*Oudere patiënten*

Zie rubriek 4.2

*Patiënten met leverziekten*


Elektrolytenstoornissen te wijten aan een behandeling met diuretica waaronder hydrochloorthiazide kunnen aanleiding geven tot hepatische encefalopathie bij patiënten met leverziekten.

*Controle van de nierfunctie*

De nierfunctie moet geëvalueerd worden voor en tijdens de behandeling en de dosis moet aangepast worden, in het bijzonder tijdens de eerste weken van de behandeling. Bijzonder nauwgezette controle is vereist bij patiënten met nierfunctiestoornissen (zie rubriek 4.2). Er bestaat een risico op nierfunctiestoornissen, in het bijzonder bij patiënten met congestieve hartinsufficiëntie, na een niertransplantatie of met renovasculaire ziekten met inbegrip van patiënten met hemodynamisch relevante unilaterale nierarteriestenose.

*Nierfunctiestoornissen*

Bij patiënten met nierziekten kunnen thiaziden de ontwikkeling van uremie versnellen. Patiënten met nierfunctiestoornissen kunnen cumulatieve effecten van het werkzame bestanddeel

<b>Ramipril/Hydrochloorthiazide Aurobindo 5/25 mg, tabletten</b> <b>RVG 35319</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	

Rev.nr. 2206      Pag. 5 van 21

ontwikkelen. Als progressieve nierinsufficiëntie manifest wordt, zoals blijkt uit een stijging van niet-eiwit stikstof, moet de behandeling nauwgezet opnieuw worden geëvalueerd, waarbij een stopzetting van de behandeling met het diureticum wordt overwogen (zie rubriek 4.3).

#### Elektrolytenstoornissen

Zoals bij elke patiënt die diuretica krijgt, moeten de serumelektrolyten regelmatig, op gepaste tijdstippen, worden gecontroleerd. Thiaziden, waaronder hydrochloorthiazide, kunnen vocht- of elektrolytenstoornissen veroorzaken (hypokaliëmie, hyponatriëmie en hypochloremische alkalose). Hoewel hypokaliëmie zich kan ontwikkelen bij het gebruik van thiazidediuretica, kan een gelijktijdige behandeling met ramipril de diuretica-geïnduceerde hypokaliëmie verminderen. Het risico op hypokaliëmie is het grootst bij patiënten met levercirrose, bij patiënten die snelle diurese ondervinden, bij patiënten die inadequate elektrolyten krijgen en bij patiënten die een gelijktijdige behandeling met corticosteroiden of ACTH krijgen (zie rubriek 4.5). De eerste metingen van de plasmakaliumspiegels moeten uitgevoerd worden tijdens de eerste week volgend op de start van de behandeling. Indien lage kaliumspiegels worden gedetecteerd, is een correctie noodzakelijk.

Dilutie hyponatriëmie kan optreden. De verlaging van de natriumspiegels kunnen in het begin asymptomatisch zijn en een regelmatige controle is bijgevolg noodzakelijk. De controle moet frequenter gebeuren bij oudere patiënten en cirrhotische patiënten. Er werd aangetoond dat thiaziden de urinaire excretie van magnesium verhogen, wat kan leiden tot hypomagnesiëmie.

#### Serumkalium

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

#### Hepatische Encephalopathie

Elektrolytenstoornissen te wijten aan een behandeling met diuretica waaronder hydrochloorthiazide kunnen hepatische encephalopathie veroorzaken bij patiënten met leverziekten. De behandeling moet onmiddellijk worden stopgezet ingeval van hepatische encephalopathie.


#### Hypercalcemie

Hydrochloorthiazide stimuleert de renale reabsorptie van calcium en kan hypercalcemie veroorzaken. Het kan interfereren met een test voor de bijnierfunctie.

#### Overgevoeligheid/angio-oedeem

Angio-oedeem werd gerapporteerd bij patiënten die behandeld werden met ACE-remmers waaronder ramipril (zie rubriek 4.8).

In geval van angio-oedeem moet de behandeling met Ramipril/Hydrochloorthiazide Aurobindo worden stopgezet.

<b>Ramipril/Hydrochloorthiazide Aurobindo 5/25 mg, tabletten</b> <b>RVG 35319</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2206      Pag. 6 van 21

Een spoedbehandeling moet onmiddellijk worden ingesteld. De patiënt moet gedurende minstens 12 tot 24 uur onder observatie worden gehouden en mag pas worden ontslagen nadat de symptomen volledig zijn verdwenen.

Intestinaal angio-oedeem werd gerapporteerd bij patiënten die behandeld werden met ACE-remmers waaronder Ramipril/Hydrochloorthiazide Aurobindo (zie rubriek 4.8). Deze patiënten vertoonden buikpijn (met of zonder misselijkheid of braken). De intestinaal angio-oedeem symptomen verdwenen na het stoppen met de ACE-remmer.

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 ramipril/hydrochloorthiazide worden gestart. Behandeling met ramipril/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.

#### Anafylactische reacties tijdens desensibilisatie


Het risico en de ernst van anafylactische en anafylactoïde reacties op insectengif en andere allergenen zijn toegenomen tijdens de ACE-remming. Een tijdelijke stopzetting van Ramipril/Hydrochloorthiazide Aurobindo moet overwogen worden voor de desensibilisatie.

#### Neutropenie/agranulocytose

Neutropenie/agranulocytose werden zelden waargenomen en beenmergsuppressie werd ook gerapporteerd. Het is aanbevolen om het aantal witte bloedcellen te controleren om een mogelijke leukopenie te kunnen opsporen. Een frequentere controle wordt aangeraden in de beginfase van de behandeling en bij patiënten met nierfunctiestoornissen, patiënten met een gelijktijdige collageenziekte (bijv. lupus erythematoses of sclerodermie), en alle patiënten die behandeld worden met andere geneesmiddelen die veranderingen van het bloedbeeld kunnen veroorzaken (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

#### Chloroïdale effusie, acute Myopie en secundaire nauwe-kamerhoekglaucoom

Sulfonamide- of sulfonamidederivaten, kunnen een idiosyncratische reactie veroorzaken die leidt tot choroïdale effusie met gezichtsvelddefect, voorbijgaande myopie en nauwe-kamerhoekglaucoom. Symptomen zijn acute verminderde gezichtsscherpte of oculaire pijn en komen meestal binnen enkele uren tot weken vanaf de start van de behandeling voor. Onbehandelde nauwe-kamerhoekglaucoom kan leiden tot permanent verlies van het gezichtsvermogen. De behandeling bestaat primair uit het zo snel mogelijk stop te zetten van de geneesmiddelen inname. Prompte medische of chirurgische behandelingen moeten mogelijk worden overwogen als de intra-oculaire druk ongecontroleerd blijft. Risicofactoren voor het ontwikkelen scherpe hoek-glaucoom is een voorgeschiedenis van sulfonamide- of penicillineallergie.

<b>Ramipril/Hydrochloorthiazide Aurobindo 5/25 mg, tabletten</b> <b>RVG 35319</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2206      Pag. 7 van 21

### Etnische verschillen

ACE-remmers veroorzaken een hoger percentage angio-oedeem bij negroïde patiënten dan bij niet-negroïde patiënten. Zoals met andere ACE-remmers, kan ramipril minder effectief zijn om de bloeddruk te verlagen bij negroïde patiënten dan bij niet-negroïde patiënten, mogelijk als gevolg van een hogere prevalentie van hypertensie met een laag reninegehalte in de negroïde hypertensieve populatie.

### Metabole en endocriene effecten

Een behandeling met thiaziden kan de glucosetolerantie verstoren. Bij diabetici kunnen dosisaanpassingen van insuline of van de orale hypoglycemiërende middelen vereist zijn. Latente diabetes mellitus kan manifest worden tijdens een behandeling met thiaziden.

Stijgingen van de cholesterol- en triglyceridenspiegels werden in verband gebracht met een behandeling met thiazidediuretica.

Hyperuricemie kan optreden of manifeste jicht kan versneld zijn bij sommige patiënten die een behandeling met thiazidediuretica krijgen.

### Hoest

Hoest werd gerapporteerd bij gebruik van ACE-remmers. De hoest is gekenmerkt als niet productief, persistent en verdwijnt na stopzetting van de behandeling. Een hoest die door ACE-remmers wordt veroorzaakt, dient te worden beschouwd als deelsluitmakend van de differentiaaldiagnose van hoest.

### Andere

Er kunnen overgevoeligheidsreacties optreden bij patiënten met of zonder voorgeschiedenis van allergie of bronchiaal astma. De mogelijkheid van een verergering of een activering van systemische lupus erythematoses werd gerapporteerd.

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


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

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

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

### Niet-melanome huidkanker

Er is een verhoogd risico op niet-melanome huidkanker (NMSC) [basaalcelcarcinoom (BCC) en plaveiselcelcarcinoom (SCC)] bij blootstelling aan een toenemende cumulatieve dosis hydrochloorthiazide (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.

<b>Ramipril/Hydrochloorthiazide Aurobindo 5/25 mg, tabletten</b> <b>RVG 35319</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2206      Pag. 8 van 21

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 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.

#### Hulpstoffen

##### Lactose

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

##### *Natrium*

Dit middel 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**

##### Combinaties die gecontra-indiceerd zijn


Extracorporale behandelingen die leiden tot contact van bloed met negatief geladen oppervlakken zoals dialyse of hemofiltratie met bepaalde hoge-flux membranen (bijv. polyacrylonitril membranen) en LDL (low density lipoprotein) aferese met dextraansulfaat dienen te worden vermeden vanwege het verhoogd risico op ernstige anafylactoïde reacties (zie rubriek 4.3). Als een dergelijke behandeling vereist is, moet men overwegen om een ander type dialysemembraan of een andere klasse antihypertensiva te gebruiken.

##### Voorzorgen bij gebruik

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).

Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers



<b>Ramipril/Hydrochloorthiazide Aurobindo 5/25 mg, tabletten</b> <b>RVG 35319</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	

Rev.nr. 2206      Pag. 9 van 21

Hoewel het serumkalium gewoonlijk binnen de normaalwaarden blijft, kan hyperkaliëmie optreden bij sommige patiënten die met ramipril/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 ramipril/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 ramipril/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).

*Antihypertensiva (bijv. diuretica) en andere stoffen die de bloeddruk kunnen verlagen (bijv. nitraten, tricyclische antidepressiva, anesthetica, acute alcoholinname, baclofen, alfuzosine, doxazosine, prazosine, tamsulosine, terazosine):* Een potentiëring van het risico op hypotensie is te verwachten (zie rubriek 4.2 voor diuretica).

*Vasopressieve sympathomimetica en andere stoffen (epinefrine) die het antihypertensief effect van ramipril kunnen verminderen:* Een controle van de bloeddruk is aanbevolen. Bovendien kan het effect van de vasopressieve sympathomimetica verzwakt worden door hydrochlorothiazide.

*Allopurinol, immunosuppressiva, corticosteroiden, procainamide, cytostatica en andere stoffen die het aantal bloedcellen kunnen veranderen.* Verhoogd risico op hematologische reacties (zie rubriek 4.4).

*Lithiumzouten:* De excretie van lithium kan verminderd zijn door ACE-remmers en bijgevolg kan de toxiciteit van lithium toegenomen zijn. De lithiumspiegels moeten gecontroleerd worden. Het gelijktijdig gebruik van thiazidediuretica kan het risico op lithiumtoxiciteit verhogen en kan het reeds verhoogd risico van lithiumtoxiciteit met ACE-remmers versterken. De combinatie van ramipril en hydrochloorthiazide met lithium is daarom niet aanbevolen.

<b>Ramipril/Hydrochloorthiazide Aurobindo 5/25 mg, tabletten</b> <b>RVG 35319</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	

Rev.nr. 2206 Pag. 10 van 21

*Antidiabetica waaronder insuline:* Er kunnen hypoglykemische reacties optreden. Hydrochloorthiazide kan het effect van antidiabetica verzwakken. Een bijzonder strikte glycemiecontrole is bijgevolg aanbevolen in de initiële fase van gelijktijdige toediening.

*Niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen en acetylsalicylzuur:* Er is een afname van het antihypertensief effect van Ramipril/Hydrochloorthiazide Aurobindo te verwachten. Bovendien kan de gelijktijdige toediening van ACE-remmers en NSAIDs leiden tot een verhoogd risico op verslechtering van de nierfunctie en tot een verhoging van de kaliëmie.

*Orale anticoagulantia:* het anticoagulerend effect kan verminderd zijn als gevolg van het gelijktijdig gebruik van hydrochloorthiazide.

*Corticosteroiden, ACTH, amfotericine B, carbenoxolon, grote hoeveelheden zoethout, laxativa* (in geval van langdurig gebruik), en andere *kaliuretische of plasmakalium verlagende stoffen:* verhoogd risico op hypokaliëmie.

*Digitalis preparaten, werkzame bestanddelen waarvan bekend is dat ze het QT interval verlengen en anti-aritmica:* hun pro-aritmische toxiciteit kan toegenomen zijn of hun anti-aritmisch effect kan afgenomen zijn in aanwezigheid van elektrolytenstoornissen (bijv. hypokaliëmie, hypomagnesiëmie).

*Methyl dopa:* Hemolyse mogelijk.

*Colestyramine of andere enteraal toegediende ionenuitwisselaars:* verminderde absorptie van hydrochloorthiazide. Sulfonamide diuretica moeten minstens één uur voor of vier tot zes uur na deze geneesmiddelen worden ingenomen.

*Curare-type spierrelaxantia:* Mogelijke intensivering en verlenging van het spierrelaxerend effect.

*Calciumzouten en plasmacalcium verhogende geneesmiddelen:* Een stijging van de serumcalciumconcentratie is te verwachten in geval van gelijktijdige toediening van hydrochloorthiazide; een strikte controle van het serumcalcium is vereist.


*Carbamazepine:* risico op hyponatriëmie omwille van het additief effect met hydrochloorthiazide.

*Joodbevattende contraststoffen:* in geval van dehydratatie geïnduceerd door diuretica waaronder hydrochloorthiazide, bestaat er een verhoogd risico op acute nierinsufficiëntie, in het bijzonder bij het gebruik van hoge dosissen joodbevattende contraststoffen.

*Penicilline:* hydrochloorthiazide wordt uitgescheiden in de distale tubulus en vermindert de excretie van penicilline.

*Kinine:* hydrochloorthiazide vermindert de excretie van kinine.

*Heparine:* stijging van de kalium concentratie in het serum mogelijk

<b>Ramipril/Hydrochloorthiazide Aurobindo 5/25 mg, tabletten</b> <b>RVG 35319</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	

Rev.nr. 2206 Pag. 11 van 21

*Vildagliptin*: een verhoogde incidentie van angio-oedeem werd gevonden bij patiënten die ACE-remmers gecombineerd met vildagliptine gebruikten.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Ramipril/Hydrochloorthiazide Aurobindo is niet aanbevolen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4) en is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Er kunnen geen duidelijke conclusies getrokken worden uit resultaten van epidemiologisch onderzoek naar het risico van 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 alternatieve antihypertensie therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap, tenzij het voortzetten van de ACE-remmer therapie noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld, dient onmiddellijk de behandeling met ACE-remmers gestaakt te worden, en moet, indien nodig, begonnen worden met een alternatieve therapie.


Het is bekend dat blootstelling aan ACE remmers/Angiotensin II Receptor Antagonist (AIIRA) therapie gedurende het tweede en derde trimester foetale toxiciteit (verslechterde nierfunctie, oligohydrannie, achterstand in schedelverharding) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) kan induceren (zie ook 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, oligurie en hyperkaliëmie (zie ook rubrieken 4.3 en 4.4).

In geval van langdurige blootstelling van hydrochlorothiazide gedurende het derde trimester van de zwangerschap, kan dit een foetoplacentale ischemie en risico op groeivertraging veroorzaken. Bovendien zijn zeldzame gevallen gemeld van neonatale hypoglycemie en trombocytopenie in geval van blootstelling in de nabije periode. Hydrochloorthiazide kan het risico op plasmavolume verminderen evenals de uteroplacentale bloedstroom verminderen.

##### Borstvoeding:

Ramipril/Hydrochloorthiazide Aurobindo is gecontra-indiceerd tijdens de periode van borstvoeding. Ramipril en hydrochloorthiazide worden uitgescheiden in moedermelk in zulke hoeveelheden dat effecten op het kind kunnen worden verwacht indien therapeutische doseringen worden toegediend aan de borstvoedende moeder. Omdat er onvoldoende informatie beschikbaar is over het gebruik van ramipril tijdens het geven van borstvoeding, wordt de voorkeur gegeven aan een 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 uitgescheiden in moedermelk. Thiazidegebruik door zogende moeders worden geassocieerd met een vermindering of zelfs volledig stoppen van de moedermelkproductie. Overgevoeligheid voor van sulfonamide-afgeleide actieve stoffen,

<b>Ramipril/Hydrochloorthiazide Aurobindo 5/25 mg, tabletten</b>	<b>RVG 35319</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>		Rev.nr. 2206      Pag. 12 van 21

hypokaliëmie en kernicterus kunnen optreden. Vanwege het potentiële gevaar voor het zich voordoen van ernstige reacties in borstgevoede kinderen door beide werkzame stoffen zal een beslissing moeten worden genomen of de borstvoeding moet worden gestopt of dat de therapie kan worden gestopt, afhankelijk van de noodzaak van deze therapie voor de moeder.

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

Sommige ongewenste effecten (bijv. symptomen van een bloeddrukdaling zoals duizeligheid) kunnen het concentratie- en reactievermogen van de patiënt verstoren, en vormen daarom een risico in situaties waarin deze vaardigheden van cruciaal belang zijn (bijv. besturen van een voertuig of machines). Dit kan voornamelijk optreden in het begin van de behandeling, of bij de overschakeling van andere preparaten. Na de eerste dosis of bij latere dosisverhogingen is het gedurende enkele uren niet aanbevolen om een voertuig te besturen of machines te bedienen.


#### 4.8 Bijwerkingen

Het veiligheidsprofiel van ramipril + hydrochloorthiazide omvat ongewenste reacties die optreden in het kader van hypotensie en/of vochttekort als gevolg van de toegenomen diurese. Het ramipril werkzame bestanddeel kan aanleiding geven tot aanhoudende droge hoest, terwijl het hydrochloorthiazide werkzame bestanddeel kan leiden tot een verslechtering van het glucose-, lipiden- en urinezuurmetabolisme. De twee werkzame bestanddelen hebben omgekeerde effecten op het plasmakalium. Ernstige ongewenste reacties omvatten angio-oedeem of anafylactische reacties, nier- of leverinsufficiëntie, pancreatitis, ernstige huidreacties en neutropenie/agranulocytose.


De frequentie van ongewenste reacties wordt gedefinieerd volgens de volgende conventie: 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  $< 1/1000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan niet geschat worden aan de hand van de beschikbare gegevens).

Binnen iedere frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.


	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zeer zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
<i>Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)</i>				Niet-melanome huidkanker (basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom)
<i>Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen</i>		Daling van het aantal witte bloedcellen, daling van het aantal rode bloedcellen, daling van hemoglobine, hemolytische anemie, daling van het aantal bloedplaatjes		Beenmerginsufficiëntie, neutropenie met inbegrip van agranulocytose, pancytopenie, eosinofilie Hemoconcentratie in het kader van vochttekort
<i>Immuunsysteem-</i>				Anafylactische of

<b>Ramipril/Hydrochloorthiazide Aurobindo 5/25 mg, tabletten</b>	<b>RVG 35319</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>		Rev.nr. 2206    Pag. 13 van 21

<i>aandoeningen</i>				anafylactoïde reacties op ramipril of anafylactische reactie op hydrochloorthiazide, toename van antinucleaire antilichamen
<i>Endocrine stoornissen</i>				Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	Inadequate controle van diabetes mellitus, verminderde glucosetolerantie, gestegen glycemie, gestegen uricemie, verergering van jicht, gestegen cholesterol- en/of triglyceriden-spiegels te wijten aan hydrochloorthiazide	Anorexie, verminderde eetlust Daling van het bloedkaliumgehalte, dorst te wijten aan hydrochloorthiazide	Stijging van het bloednatriumgehalte te wijten aan ramipril	Daling van het bloednatriumgehalte, glycosurie, metabole alkalose, hypochloremie, hypomagnesiëmie, hypercalcemie, dehydratie te wijten aan hydrochloorthiazide
<i>Psychische stoornissen</i>		Depressieve stemming, apathie, angst, zenuwachtigheid, slaapstoornissen waaronder somnolentie		Verwarde toestand, rusteloosheid, concentratiestoornissen
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Hoofdpijn, duizeligheid	Vertigo, paresthesie, tremor, evenwichtsstoornis, brandend gevoel, dysgeusie, ageusie		Cerebrale ischemie met inbegrip van ischemisch CVA en TIA (transient ischaemic attack), verstoorde psychomotorische vaardigheden, parosmie
<i>Oogaandoeningen</i>		Gezichtsstoornissen met inbegrip van wazig zicht, conjunctivitis		Xanthopsie, verminderde traansecretie te wijten aan hydrochloorthiazide, acute myopia, choroïdale effusie, bijkomend scherpe hoekglaucoom als gevolg van hydrochloorthiazide
<i>Evenwichtsorganen ooraandoeningen</i>		Tinnitus		Gehoorstoornissen

<b>Ramipril/Hydrochloorthiazide Aurobindo 5/25 mg, tabletten</b>	<b>RVG 35319</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>		Rev.nr. 2206      Pag. 14 van 21

<i>Hartaandoeningen</i>		Myocardische met inbegrip van angina pectoris, tachycardie, aritmie, palpitaties, perifeer oedeem		Myocardinfarct
<i>Bloedvat-aandoeningen</i>		Hypotensie, verlaagde orthostatische bloeddruk, syncope, flushing		Trombose in het kader van ernstig vochttekort, vasculaire stenose, hypoperfusie, fenomeen van Raynaud, vasculitis
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkassen mediastinum-aandoeningen</i>	Niet-productieve prikkelhoest, bronchitis	Sinnitis, dyspneu, neuscongestie	Acute respiratory distress'-syndroom (ARDS) (zie rubriek 4.4)	Bronchospasme met inbegrip van verergering van astma Allergische alveolitis, niet cardiogeen longoedeem te wijten aan hydrochloorthiazide
<i>Maagdarmstelsel-aandoeningen</i>		Gastro-intestinale inflammatie, digestieve stoornissen, maaglast, dyspepsie, gastritis, misselijkheid, constipatie tandvleesontsteking te wijten aan hydrochloorthiazide	Braken, afteuze stomatitis, glossitis, diarree, pijn in bovenbuik, droge mond	Pancreatitis (er werden zeer uitzonderlijk gevallen met een fatale afloop gerapporteerd met ACE-remmers), gestegen pancreasenzymen, angio-oedeem van de dunne darm Sialoadenitis te wijten aan hydrochloorthiazide
<i>Lever- en galaandoeningen</i>		Cholestatische of cytolytische hepatitis (een fatale afloop was zeer uitzonderlijk), gestegen leverenzymen en/of geconjugeerd bilirubine Versteende Cholecystitis te wijten aan hydrochloorthiazide		Acute leverinsufficiëntie, cholestatische icterus, hepatocellulaire letsels
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>		Angio-oedeem: zeer uitzonderlijk, kan de luchtwegobstructie als gevolg van angio-oedeem een fatale afloop hebben; psoriasiforme dermatitis,		Toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnson syndroom, erythema multiforme, pemphigus, verergering van psoriasis, exfoliatieve dermatitis, fotosensibiliteits-reactie, onycholysis, pemfigoïd of

<b>Ramipril/Hydrochloorthiazide Aurobindo 5/25 mg, tabletten</b>	<b>RVG 35319</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>		Rev.nr. 2206      Pag. 15 van 21

		hyperhidrosis, uitslag, in het bijzonder maculo-papulaire rash, pruritus, alopecia		lichenoid exantheem of enantheem, urticaria Systemische lupus erythematoses te wijten aan hydrochloorthiazide
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</i>		Myalgie		Gewrichtspijn, spierspasmen Spierzwakte, musculoskeletale stijfheid, tetanie te wijten aan hydrochloorthiazide
<i>Nier- en urineweg-aandoeningen</i>		Nierfunctiestoornissen met inbegrip van acute nierinsufficiëntie, toegenomen urine-excretie, gestegen uremie, gestegen creatininemie		Verergering van vooraf bestaande proteïnurie Interstitiële nefritis te wijten aan hydrochloorthiazide
<i>Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningen</i>		Voorbijgaande erectiele impotentie		Verminderde libido, gynaecomastie
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaats stoornissen</i>	Vermoeidheid, asthenie	Borstpijn, pyrexie		

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, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

**4.9 Overdosering**

Symptomen die geassocieerd zijn met overdosering van ACE-remmers kunnen een overdreven perifere vasodilatatie (met uitgesproken hypotensie, shock), bradycardie, elektrolytenstoornissen, nierinsufficiëntie, hartaritmie, bewustzijnsstoornissen met inbegrip van coma, cerebrale convulsies, paresthesen en paralytische ileus omvatten.

Bij voorbeschikte patiënten (bijv. prostaathyperplasie) kan een overdosering met hydrochloorthiazide aanleiding geven tot acute urineretentie.

De patiënt moet strikt gecontroleerd worden en de behandeling moet symptomatisch en ondersteunend zijn. Gesuggereerde maatregelen omvatten primaire detoxificatie (maagspoeling, toediening van adsorbentia) en maatregelen om de hemodynamische stabiliteit te herstellen, waaronder toediening van alfa-1 adrenerge agonisten of toediening van angiotensine II (angiotensinamide). Ramipriilaat, de actieve metaboliet van ramipril wordt slecht verwijderd uit de algemene circulatie door hemodialyse.

<b>Ramipril/Hydrochloorthiazide Aurobindo 5/25 mg, tabletten</b> <b>RVG 35319</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	

Rev.nr. 2206      Pag. 16 van 21

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: ACE-remmers en diuretica, ATC code C09BA05

#### Werkingsmechanisme

##### *Ramipril*

Ramipriilaat, de actieve metabooliet van de prodrug ramipril, remt het enzym dipeptidylcarboxypeptidase I (synoniemen: angiotensine-conversie-enzym; kininase II). In plasma en weefsel katalyseert dit enzym de omzetting van angiotensine I tot de actieve vasoconstrictorische stof angiotensine II, alsook de afbraak van de actieve vasodilatator bradykinine. Een verminderde vorming van angiotensine II en een remming van de afbraak van bradykinine leiden tot vasodilatatie.

Aangezien angiotensine II ook de vrijstelling van aldosteron stimuleert, veroorzaakt ramipriilaat een afname van de aldosteronsecretie. De gemiddelde respons op een monotherapie met een ACE-remmer was lager bij negroïde (Afro-Caribische) hypertensieve patiënten (gewoonlijk een hypertensieve populatie met een laag reninegehalte) dan bij niet-negroïde patiënten.

##### *Hydrochloorthiazide*

Hydrochloorthiazide is een thiazide diureticum. Het mechanisme van het antihypertensief effect van de thiazidediuretica is niet volledig bekend. Het remt de reabsorptie van natrium en chloor in de distale tubulus. De toegenomen renale excretie van deze ionen gaat gepaard met een toegenomen urinedebiet (te wijten aan de osmotische binding van water). De excretie van kalium en magnesium is toegenomen, de excretie van urinezuur is afgenomen. Mogelijke mechanismen van de antihypertensieve werking van hydrochloorthiazide zouden kunnen zijn: de gewijzigde natriumbalans, de reductie van het extracellulair water- en plasmavolume, een verandering in de renale vaatweerstand, alsook een verminderde respons op norepinefrine en angiotensine II.

#### Farmacodynamische effecten

##### *Ramipril*


De toediening van ramipril veroorzaakt een uitgesproken afname van de perifere arteriële weerstand. Over het algemeen zijn er geen grote veranderingen in de renale plasma flow en de glomerulaire filtratiesnelheid. De toediening van ramipril aan patiënten met hypertensie leidt tot een daling van de bloeddruk in liggende en staande houding zonder een compensatoire stijging van het hartritme.

Bij de meeste patiënten wordt het begin van het antihypertensief effect van een enkelvoudige dosis manifest 1 tot 2 uur na orale toediening. Het piekeffect van een enkelvoudige dosis wordt gewoonlijk bereikt 3 tot 6 uur na orale toediening. Het antihypertensief effect van een enkelvoudige dosis houdt gewoonlijk 24 uur aan.

Het maximaal antihypertensief effect van een continue behandeling met ramipril wordt gewoonlijk manifest na 3 tot 4 weken. Er werd aangetoond dat het antihypertensief effect behouden blijft tijdens een langdurige behandeling gedurende 2 jaar.

De abrupte stopzetting van ramipril veroorzaakt geen snelle en overdreven rebound stijging van de bloeddruk.



<b>Ramipril/Hydrochloorthiazide Aurobindo 5/25 mg, tabletten</b> <b>RVG 35319</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	

Rev.nr. 2206 Pag. 17 van 21

### *Hydrochloorthiazide*

Met hydrochloorthiazide treedt het begin van de diurese op binnen de 2 uur, en het piekeffect wordt waargenomen na ongeveer 4 uur, terwijl de werking gedurende ongeveer 6 tot 12 uur aanhoudt.

Het begin van het antihypertensief effect treedt op na 3 tot 4 dagen en kan tot 1 week na stopzetting van de behandeling aanhouden.

Het bloeddrukverlagend effect gaat gepaard met een lichte toename van de filtratiefraction, de renale vaatweerstand en de plasma renine activiteit.

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).

### *Gelijktijdige toediening van ramipril-hydrochloorthiazide*


In klinische studies leidde de combinatie tot grotere bloeddrukdalingen dan indien elk van de producten apart werd toegediend. Vermoedelijk als gevolg van een blokkade van het renine-angiotensine-aldosteron systeem, neigt de gelijktijdige toediening van ramipril en hydrochloorthiazide het kaliumverlies dat gepaard gaat met deze diuretica, om te keren. De combinatie van een ACE-remmer met een thiazide diureticum produceert een synergetisch effect en vermindert ook het risico op hypokaliëmie veroorzaakt door het diureticum alleen.

### 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.

<b>Ramipril/Hydrochloorthiazide Aurobindo 5/25 mg, tabletten</b> <b>RVG 35319</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	

Rev.nr. 2206 Pag. 18 van 21

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.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Farmacokinetiek en metabolisme

#### Ramipril

##### *Absorptie*

Na orale toediening wordt ramipril snel geabsorbeerd vanuit de gastro-intestinale tractus; de piekplasmaconcentraties van ramipril worden bereikt binnen een uur. Op basis van de recuperatie in de urine, bedraagt de absorptiegraad minstens 56% en deze wordt niet significant beïnvloed door de aanwezigheid van voedsel in de gastro-intestinale tractus. De biodisponibiliteit van de actieve metaboliet ramiprilaat na orale toediening van 2,5 mg en 5 mg ramipril bedraagt 45%. De piekplasmaconcentraties van ramiprilaat, de enige actieve metaboliet van ramipril, worden 2-4 uur na de inname van ramipril bereikt. De steady-state plasmaconcentraties van ramiprilaat na eenmaal daagse toediening van de gebruikelijke doseringen van ramipril worden bereikt op ongeveer de vierde dag van de behandeling.

##### *Distributie*

De serumeiwitbinding van ramipril bedraagt ongeveer 73 % en deze van ramiprilaat ongeveer 56 %.

##### *Biotransformatie*


Ramipril wordt bijna volledig gemetaboliseerd tot ramiprilaat, en tot het diketopiperazine ester, het diketopiperazine zuur, en de glucuroniden van ramipril en ramiprilaat.

##### *Eliminatie*

De excretie van ramipril gebeurt voornamelijk via de nieren. De plasmaconcentraties van ramiprilaat nemen af op polyfasische wijze. Omwille van zijn krachtige, verzadigbare binding aan ACE en zijn trage dissociatie van het enzym, toont ramiprilaat een verlengde terminale eliminatiefase bij zeer lage plasmaconcentraties. Na multiële doseringen eenmaal daags van ramipril, bedraagt de effectieve halfwaardetijd van ramiprilaat concentraties 13-17 uur voor doseringen van 5-10 mg en langer voor lagere doseringen van 1,25-2,5 mg. Dit verschil is gerelateerd aan de verzadigbare capaciteit van het enzym om ramiprilaat te binden.

##### *Lactatie*

Een enkelvoudige orale dosis van ramipril gaf aanleiding tot een niet-detecteerbare spiegel van ramipril en zijn metabolieten in de moedermelk. Maar het effect van multiële doseringen is onbekend.

<b>Ramipril/Hydrochloorthiazide Aurobindo 5/25 mg, tabletten</b> <b>RVG 35319</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2206      Pag. 19 van 21

*Patiënten met nierfunctiestoornissen (zie rubriek 4.2).*

De renale excretie van ramipriilaat is verminderd bij patiënten met nierfunctiestoornissen, en de renale klaring van ramipriilaat is proportioneel gerelateerd aan de creatinineklaring. Dit leidt tot verhoogde plasmaconcentraties van ramipriilaat, die trager afnemen dan bij personen met een normale nierfunctie.

*Patiënten met leverfunctiestoornissen (zie rubriek 4.2).*

Bij patiënten met leverfunctiestoornissen was het metabolisme van ramipril tot ramipriilaat vertraagd omwille van een verminderde activiteit van lever esterasen, en de plasmaspiegels van ramipril bij deze patiënten waren verhoogd. De piekconcentraties van ramipriilaat bij deze patiënten zijn echter niet verschillend van deze die waargenomen werden bij personen met een normale leverfunctie.

### Hydrochloorthiazide

#### *Absorptie*

Na orale toediening wordt ongeveer 70 % van hydrochloorthiazide geabsorbeerd vanuit de gastro-intestinale tractus. De piekplasmaconcentraties van hydrochloorthiazide worden bereikt binnen 1,5 tot 5 uur.

#### *Distributie*

De plasma-eiwitbinding van hydrochloorthiazide bedraagt 40 %.

#### *Metabolisme*

Hydrochloorthiazide ondergaat een verwaarloosbare metabolisatie in de lever.

#### *Eliminatie*

Hydrochloorthiazide wordt bijna volledig (> 95 %) in ongewijzigde vorm uitgescheiden via de nieren; 50 tot 70 % van een enkelvoudige orale dosis wordt uitgescheiden binnen de 24 uur. De eliminatie halfwaardetijd bedraagt 5 tot 6 uur.

*Patiënten met nierfunctiestoornissen (zie rubriek 4.2)*


De renale excretie van hydrochloorthiazide is verminderd bij patiënten met een verstoorde nierfunctie, en de renale klaring van hydrochloorthiazide is proportioneel gerelateerd aan de creatinineklaring. Dit leidt tot verhoogde plasmaconcentraties van hydrochloorthiazide, die trager afnemen dan bij personen met een normale nierfunctie.

*Patiënten met leverfunctiestoornissen (zie rubriek 4.2)*

Bij patiënten met levercirrose is de farmacokinetiek van hydrochloorthiazide niet significant veranderd. De farmacokinetiek van hydrochloorthiazide werd niet bestudeerd bij patiënten met hartinsufficiëntie.

#### *Ramipril en Hydrochloorthiazide*

De gelijktijdige toediening van ramipril en hydrochloorthiazide heeft geen invloed op hun biodisponibiliteit. Het combinatieproduct kan beschouwd worden als het bio-equivalent van de producten die de individuele componenten bevatten.

<b>Ramipril/Hydrochloorthiazide Aurobindo 5/25 mg, tabletten</b> <b>RVG 35319</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2206      Pag. 20 van 21

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij ratten en muizen heeft de combinatie van ramipril en hydrochloorthiazide geen acute toxische activiteit in doseringen tot 10.000 mg/kg. Studies in verband met de toediening van herhaalde dosissen uitgevoerd bij ratten en apen toonden alleen stoornissen in het elektrolyteevenwicht. Er werden met de combinatie geen studies in verband met de mutageniciteit en de carcinogeniciteit uitgevoerd aangezien studies met de individuele componenten geen risico toonden.

Reproductiestudies bij ratten en konijnen toonden aan dat de combinatie iets meer toxisch is dan elk van de componenten apart maar geen enkele studie toonde een teratogeen effect van de combinatie.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Gedeeltelijk gepregelatiniseerd maïszetmeel  
Natriumstearylfumaraat  
Natriumwaterstofcarbonaat  
Lactosemonohydraat  
Croscarmellose natrium

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### 6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25° C.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakkingen (Aluminium/Aluminium).  
Flacon (PP; securitainer) met een droogmiddel en een plastic sluiting (LDPE).

#### Verpakkingsgrootten:

Blisterverpakkingen: 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 98 en 100 tabletten  
Flacons: 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 98 en 100 tabletten


Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Aurobindo Pharma B.V.

<b>Ramipril/Hydrochloorthiazide Aurobindo 5/25 mg, tabletten</b> <b>RVG 35319</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2206      Pag. 21 van 21

Baarnsche Dijk 1  
3741 LN Baarn  
Nederland

## **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNINGEN VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 35319

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 april 2009  
Hernieuwing van de vergunning: 29 juni 2011

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 7 februari 2022.