

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ramipril Krka 1,25 mg tabletten
 Ramipril Krka 2,5 mg tabletten
 Ramipril Krka 5 mg tabletten
 Ramipril Krka 10 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg of 10 mg ramipril.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

1,25 mg tabletten: witte tot bijna witte, ronde, biconvexe tabletten met afgeronde kanten, gegraveerd met het merkteken 1.25 aan één zijde van de tablet. Diameter tablet: 6,5 mm.

2,5 mg tabletten: licht bruingele, capsulevormige tabletten met afgeronde kanten, met een breukstreep aan beide kanten. Eén zijde van de tablet is gegraveerd met merkteken 2.5 en de andere zijde met merkteken KKK. Afmetingen tablet: 8 x 5 mm. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

5 mg tabletten: licht roze met lichte en donkere stippen, capsulevormige tabletten met afgeronde kanten, met een breukstreep aan beide kanten. Eén zijde van de tablet bevat merkteken 5 en de andere zijde merkteken KKK. Afmetingen tablet: 8 x 5 mm. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

10 mg tabletten: witte tot bijna witte capsulevormige tabletten met afgeronde kanten, met een breukstreep aan beide kanten. Eén zijde van de tablet bevat merkteken 10 en de andere zijde merkteken KKK. Afmetingen tablet: 8 x 5 mm. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van hypertensie.

Cardiovasculaire preventie: reductie van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met:

- manifeste atherotrombotische cardiovasculaire ziekte (voorgeschiedenis van coronair hartlijden of CVA of perifere vaatlijden), of
- diabetes met minstens één cardiovasculaire risicofactor.

Behandeling van nierziekte:

- Glomerulaire diabetische nefropathie in een vroeg stadium gekenmerkt door de aanwezigheid van micro-albuminurie.
- Manifeste glomerulaire diabetische nefropathie gekenmerkt door macroproteinurie bij patiënten met minstens een cardiovasculaire risicofactor (zie rubriek 5.1).
- Manifeste glomerulaire niet-diabetische nefropathie gekenmerkt door macroproteinurie ≥ 3 g/dag (zie rubriek 5.1).

Behandeling van symptomatische hartinsufficiëntie.

PI_Text032150 1	- Updated:	Page 1 of 20
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Secundaire preventie na een acuut myocardinfarct: reductie van de mortaliteit tijdens de acute fase van myocardinfarct bij patiënten met klinische tekenen van hartinsufficiëntie indien de behandeling wordt gestart > 48 uur na een acuut myocardinfarct.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

Patiënten behandeld met diuretica

Hypotensie kan optreden na het opstarten van de behandeling met Ramipril Krka; dit is meer waarschijnlijk bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met diuretica. Voorzichtigheid wordt daarom aanbevolen aangezien deze patiënten een volume- en/of zoutdepletie kunnen hebben. Indien mogelijk, moet het diureticum 2 tot 3 dagen stopgezet worden voordat de behandeling met Ramipril Krka wordt gestart (zie rubriek 4.4).

Bij hypertensieve patiënten waarbij het diureticum niet wordt stopgezet, moet de behandeling met Ramipril Krka gestart worden met een dosis van 1,25 mg. De nierfunctie en het serumkalium moeten gecontroleerd worden. De latere doseringen van Ramipril Krka moeten aangepast worden naargelang de beoogde bloeddruk.

Hypertensie

De dosis moet individueel aangepast worden volgens het profiel van de patiënt (zie rubriek 4.4) en de bloeddrukcontrole.

Ramipril Krka mag gebruikt worden in monotherapie of in combinatie met andere klassen van antihypertensiva (zie rubriek 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1).

Startdosering

Ramipril Krka moet geleidelijk gestart worden met een aanbevolen startdosis van 2,5 mg per dag. Patiënten met een sterk geactiveerd renine-angiotensine-aldosteron systeem kunnen een overdreven bloeddrukdaling vertonen na toediening van de startdosis. Bij dergelijke patiënten wordt een startdosis van 1,25 mg aanbevolen en de behandeling moet onder medisch toezicht worden opgestart (zie rubriek 4.4).

Titratie- en onderhoudsdosis

De dosis mag om de twee tot vier weken verdubbeld worden om geleidelijk de beoogde bloeddruk te bereiken; de maximale toegestane dosis van Ramipril Krka is 10 mg per dag. De dosis wordt gewoonlijk eenmaal daags toegediend.

Cardiovasculaire preventie

Startdosis

De aanbevolen startdosis is 2,5 mg Ramipril Krka eenmaal daags.

Titratie- en onderhoudsdosis

Afhankelijk van de tolerantie van de patiënt voor het werkzame bestanddeel, moet de dosis geleidelijk worden verhoogd. Het is aanbevolen om de dosis na een of twee weken behandeling te verdubbelen en – na nog eens twee of drie weken – om ze te verhogen tot de beoogde onderhoudsdosis van 10 mg Ramipril Krka eenmaal daags.

Zie ook de dosering bij patiënten behandeld met diuretica hierboven.

PI_Text032150 1	- Updated:	Page 2 of 20
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Behandeling van nierziekte

Bij patiënten met diabetes en microalbuminurie

Startdosis

De aanbevolen startdosis is 1,25 mg van Ramipril Krka eenmaal daags.

Titratie- en onderhoudsdosis

Afhankelijk van de tolerantie van de patiënt voor het werkzame bestanddeel, wordt de dosis vervolgens verhoogd. Het is aanbevolen om de eenmaal daagse dosis te verdubbelen tot 2,5 mg na twee weken en daarna tot 5 mg na nog eens twee weken.

Bij patiënten met diabetes en minstens een cardiovasculair risico

Startdosis

De aanbevolen startdosis is 2,5 mg van Ramipril Krka eenmaal daags.

Titratie- en onderhoudsdosis

Afhankelijk van de tolerantie van de patiënt voor het werkzame bestanddeel, wordt de dosis vervolgens verhoogd. Het is aanbevolen om de dagelijkse dosis te verdubbelen tot 5 mg Ramipril Krka na een of twee weken en daarna tot 10 mg Ramipril Krka na nog eens twee of drie weken. De nagestreefde dagdosis is 10 mg.

Bij patiënten met niet-diabetische nefropathie gekenmerkt door macroproteinurie ≥ 3 g/dag

Startdosis

De aanbevolen startdosis is 1,25 mg van Ramipril Krka eenmaal daags.

Titratie- en onderhoudsdosis

Afhankelijk van de tolerantie van de patiënt voor het werkzame bestanddeel, wordt de dosis vervolgens verhoogd. Het is aanbevolen om de eenmaal daagse dosis te verdubbelen tot 2,5 mg na twee weken en daarna tot 5 mg na nog eens twee weken.

Symptomatische hartinsufficiëntie

Startdosis

Bij patiënten die gestabiliseerd zijn onder diuretica, is de aanbevolen startdosis 1,25 mg per dag.

Titratie- en onderhoudsdosis

Ramipril Krka moet getitreerd worden door de dosis om de een tot twee weken te verdubbelen tot een maximale dagdosis van 10 mg. Twee toedieningen per dag heeft de voorkeur.

Secundaire preventie na een acuut myocardinfarct en met hartinsufficiëntie

Startdosis

Na 48 uur, volgend op een myocardinfarct bij een klinisch en hemodynamisch stabiele patiënt, is de startdosis 2,5 mg tweemaal daags gedurende drie dagen. Als de startdosis van 2,5 mg niet wordt verdragen, moet een dosis van 1,25 mg tweemaal daags toegediend worden gedurende twee dagen voordat de dosis wordt verhoogd tot 2,5 mg en 5 mg tweemaal daags. Als de dosis niet kan verhoogd worden tot 2,5 mg tweemaal daags, moet de behandeling stopgezet worden. Zie ook dosering bij patiënten behandeld met diuretica hierboven.

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Titratie- en onderhoudsdosis

De dagdosis wordt vervolgens verhoogd door de dosis om de een tot drie dagen te verdubbelen tot de beoogde onderhoudsdosis van 5 mg tweemaal daags.

De onderhoudsdosis wordt, indien mogelijk, verdeeld over 2 toedieningen per dag.

Als de dosis niet kan verhoogd worden tot 2,5 mg tweemaal daags, moet de behandeling stopgezet worden. Er is nog onvoldoende ervaring bij de behandeling van patiënten met ernstige (NYHA IV) hartinsufficiëntie onmiddellijk na een myocardinfarct. Indien de beslissing wordt genomen om deze patiënten te behandelen, is het aanbevolen om de behandeling te starten met een dosis van 1,25 mg eenmaal daags en om bijzonder voorzichtig te zijn bij elke dosisverhoging.

Bijzondere populaties

Patiënten met nierfunctiestoornissen

De dagdosis bij patiënten met nierinsufficiëntie moet gebaseerd zijn op de creatinineklaring (zie rubriek 5.2):

- als de creatinineklaring ≥ 60 ml/min bedraagt, is het niet nodig om de startdosis (2,5 mg/dag) aan te passen; de maximale dagdosis is 10 mg;
- als de creatinineklaring gelegen is tussen 30-60 ml/min, is het niet nodig om de startdosis (2,5 mg/dag) aan te passen; de maximale dagdosis is 5 mg;
- als de creatinineklaring gelegen is tussen 10-30 ml/min, is de startdosis 1,25 mg/dag en de maximale dagdosis is 5 mg;
- bij hypertensieve patiënten die hemodialyse ondergaan: ramipril is licht dialyseerbaar; de startdosis is 1,25 mg/dag en de maximale dagdosis is 5 mg; het geneesmiddel moet enkele uren na de hemodialyse toegediend worden.

Patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2)

Bij patiënten met leverinsufficiëntie mag de behandeling met Ramipril Krka alleen onder strikt medisch toezicht worden opgestart en de maximale dagdosis bedraagt 2,5 mg Ramipril Krka.

Oudere personen

De startdoseringen moeten lager zijn en de daarop volgende dosistitraties moeten geleidelijker zijn omwille van een groter risico op ongewenste effecten, in het bijzonder bij zeer oude en fragiele patiënten. Een verlaagde startdosis van 1,25 mg ramipril moet in overweging worden genomen.

Pediatrische populatie

De veiligheid en werkzaamheid van ramipril bij kinderen werden nog niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens voor ramipril worden beschreven in rubrieken 4.8, 5.1, 5.2 en 5.3 maar er kunnen geen specifieke aanbevelingen over de dosering worden gegeven.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Het is aanbevolen om Ramipril Krka elke dag op hetzelfde tijdstip in te nemen. Ramipril Krka kan voor, bij of na de maaltijd worden ingenomen, voedsel wijzigt niet de biologische beschikbaarheid (zie rubriek 5.2).

Ramipril Krka moet ingenomen worden met een vloeistof, kauw of plet de tabletten niet.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor een andere ACE-remmer (Angiotensine-Conversie-Enzym remmer).

PI_Text032150 1	- Updated:	Page 4 of 20
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

- Voorgeschiedenis van angio-oedeem (hereditaire, idiopathische of te wijten aan een vorige angiooedeem met ACE-remmers of AIIRAs).
- Extracorporale behandelingen die leiden tot contact van bloed met negatief geladen oppervlakken (zie rubriek 4.5).
- Significante bilaterale arteria renalis stenose of stenose van de arteria renalis van een enkele functionerende nier.
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).
- Ramipril mag niet gebruikt worden bij patiënten met een hypotensieve of hemodynamisch instabiele toestand.
- Het gelijktijdig gebruik van Ramipril Krka met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).
- Gelijktijdig gebruik met sacubitril/valsartan. De behandeling met Ramipril Krka 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 Angiotensine II Receptor Antagonisten (AIIRAs) mag 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:

- patiënten met ernstige hypertensie
- patiënten met gedecompenseerde congestieve hartinsufficiëntie
- patiënten met hemodynamisch relevante instroom- of uitstroombemmering 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 dehydratatie, 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).

PI_Text032150 1	- Updated:	Page 5 of 20
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

- *Voorbijgaande of persisterende hartinsufficiëntie na MI*
- *Patiënten met risico op cardiale of cerebrale ischemie in geval van acute hypotensie*
De initiële behandelingsfase vereist bijzonder medisch toezicht.

Oudere personen
Zie rubriek 4.2.

Chirurgie

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

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 of na een niertransplantatie.

Overgevoeligheid/angio-oedeem

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

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 Krka worden gestart. Behandeling met Ramipril Krka 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.

In geval van angio-oedeem moet de behandeling met Ramipril Krka worden stopgezet.

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 Krka (zie rubriek 4.8). Deze patiënten consulteerden met buikpijn (met of zonder misselijkheid of braken) hun arts.

Anafylactische reacties tijdens desensibilisatie

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

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. Patiënten met risico op de ontwikkeling van hyperkaliëmie zijn patiënten met nierinsufficiëntie, leeftijd (> 70 jaar), ongecontroleerde diabetes mellitus, of patiënten die kaliumzouten, kaliumsparende diuretica en andere plasmakalium-verhogende werkzame bestanddelen gebruiken of diegenen die andere actieve substanties gebruiken die zijn geassocieerd met verhogingen van serumkalium (bijvoorbeeld heparine, trimethoprim of co-trimoxazol ook bekend als trimethoprim / sulfamethoxazol of, in het bijzonder,

PI_Text032150 1	- Updated:	Page 6 of 20
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

aldosteronantagonisten of angiotensinereceptorblokkers gebruiken) of toestanden zoals dehydratie, acute hartdecompensatie, metabole acidose. 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).

Controle elektrolyten: Hyponatriëmie

Hyponatriëmie, als gevolg van inadequate secretie van het antidiuretisch hormoon (SIADH), werd waargenomen bij enkele patiënten die behandeld werden met ramipril. Een regelmatige controle van het serumnatrium is aanbevolen bij oudere patiënten of bij patiënten met een verhoogd risico.

Neutropenie/agranulocytose

Neutropenie/agranulocytose alsook trombocytopenie en anemie 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).

Etnische verschillen

ACE-remmers veroorzaken een hoger percentage angio-oedeem bij negroïde patiënten dan bij niet-negroïde patiënten.

Zoals ook 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.

Hoest

Hoest werd gerapporteerd bij gebruik van ACE-remmers. Deze hoest is typisch niet productief en persistent, en verdwijnt bij staken van de therapie. Door ACE-remmers geïnduceerde hoest dient in overweging genomen te worden bij de differentiaaldiagnose van hoest.

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.

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

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

PI_Text032150 1	- Updated:	Page 7 of 20
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel geneesmiddel dat op het RAAS werkt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

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.

Aliskiren-bevattende geneesmiddelen: De combinatie van ramipril met aliskiren bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of met een matige nierfunctiestoornis en is niet aanbevolen bij andere patiënten (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Voorzorgen bij gebruik

Kaliumsparende diuretica, kaliumzouten of kalium bevattende zoutvervangers: hoewel het serumkalium gewoonlijk binnen de normaalwaarden blijft, kan hyperkaliëmie optreden bij sommige patiënten die met Ramipril Krka 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 Krka 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 Krka 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.

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

Vasopressieve sympathomimetica en andere stoffen (bijv. iosoprotenerol, dobutamine, dopamine, epinefrine) die het antihypertensief effect van Ramipril Krka kunnen verminderen: Een controle van de bloeddruk is aanbevolen.

Allopurinol, immunosuppressiva, corticosteroiden, procaïnamide, 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 waardoor de toxiciteit van lithium toegenomen kan zijn. De lithiumspiegel moet gecontroleerd worden.

PI_Text032150 1	- Updated:	Page 8 of 20
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Antidiabetica waaronder insuline: Er kunnen hypoglykemische reacties optreden. Een controle van de bloedglucose is aanbevolen.

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

Geneesmiddelen die het risico op angio-oedeem verhogen

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

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met racecadotril, mTOR remmers (vb. sirolimus, everolimus, temsirolimus) en vildagliptine: kan leiden tot een verhoogd risico op angio-oedeem.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Ramipril Krka 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/Angiotensine II Receptor Antagonist (AIIRA) gedurende het tweede en derde trimester foetale toxiciteit (verslechterde nierfunctie, oligohydranie, achterstand in schedelverharding) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) kan induceren (zie ook rubriek 5.3 "Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek"). 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 rubriek 4.3 en 4.4).

Borstvoeding

Omdat er onvoldoende informatie beschikbaar is over het gebruik van ramipril tijdens de borstvoeding (zie rubriek 5.2), wordt ramipril niet aanbevolen. Alternatieve behandelingen met beter bewezen veiligheidsprofielen dienen gekozen te worden tijdens de borstvoeding, in het bijzonder bij het zogen van een pasgeboren of vroegtijdig geboren kind.

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.

PI_Text032150 1	- Updated:	Page 9 of 20
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het veiligheidsprofiel van ramipril omvat aanhoudende droge hoest en reacties als gevolg van hypotensie. Ernstige ongewenste reacties omvatten angio-oedeem, hyperkaliëmie, nier- of leverinsufficiëntie, pancreatitis, ernstige huidreacties en neutropenie/agranulocytose.

Tabel met bijwerkingen

De frequentie van ongewenste reacties wordt gedefinieerd volgens de volgende conventie:

- Zeer vaak ($\geq 1/10$)
- Vaak ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)
- Soms ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)
- Zelden ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$)
- Zeer zelden ($< 1/10,000$)
- Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Binnen iedere frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
<i>Bloed- en lymfestelsel aandoeningen</i>		Eosinofilie	Daling van het aantal witte bloedcellen (waaronder neutropenie of agranulocytose), daling van het aantal rode bloedcellen, daling van hemoglobine, daling van het aantal bloedplaatjes		Beenmergin-sufficiëntie, pancytopenie, hemolytische anemie
<i>Immuun-systeem-aandoeningen</i>					Anafylactische of anafylactoïde reacties, toename van antinucleaire antilichamen
<i>Endocriene aandoeningen</i>					Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	Stijging van het bloed kalium-	Anorexie, verminderde eetlust			Daling van het bloed natrium-gehalte
PI_Text032150 1	- Updated:			Page 10 of 20	

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

	gehalte				
<i>Psychische stoornissen</i>		Depressieve stemming, angst, zenuwachtigheid, rusteloosheid, slaapstoornissen waaronder somnolentie	Verwarde toestand		Concentratie-stoornissen
<i>Zenuwstelsel aandoeningen</i>	Hoofdpijn, duizeligheid.	Vertigo, paresthesie, ageusie, dysgeusie	Tremor, evenwichtsstoornissen		Cerebrale ischemie waaronder ischemisch CVA en TIA (transient ischaemic attack), verstoorde psychomotorische vaardigheden, brandend gevoel, parosmie
<i>Oog-aandoeningen</i>		Gezichtsstoornissen met inbegrip van wazig zicht	Conjunctivitis		
<i>Evenwichts-organen ooraandoeningen</i>			Vermindering van het gehoor, tinnitus		
<i>Hartaan-aandoeningen</i>		Myocardische mie met inbegrip van angina pectoris of myocardinfarct, tachycardie, aritmie, palpitations, perifeer oedeem			
<i>Bloedvataandoeningen</i>	Hypotensie, orthostatische bloeddruk verlaagd, syncope	Blozen	Vasculaire stenose, hypoperfusie, vasculitis		Fenomeen van Raynaud

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

<i>Ademhalings-stelsel-, borstkas- en mediastinum aandoeningen</i>	Niet productieve prikkelhoest, bronchitis, sinusitis, dyspneu	Bronchospasmen waaronder verergering van astma, neuscongestie			
<i>Maagdarm-stelselaan-doeningen</i>	Gastrointestinale inflammatie, digestieve stoornissen, maaglast, dyspepsie, diarree, nausea, braken	Pancreatitis (er werden zeer uitzonderlijk gevallen met een fatale afloop gerapporteerd met ACEremmers), gestegen pancreasenzymen, angio-oedeem van de dunne darm, pijn in de bovenbuik met inbegrip van gastritis, constipatie, droge mond	Glossitis		Afteuze stomatitis
<i>Lever- en gal-aandoeningen</i>		Stijging van leverenzymen en/of van het geconjugeerd bilirubine	Cholestatische geelzucht, hepatocellulaire letsels		Acute leverinsufficiëntie, cholestatische of cytolytische hepatitis (een fatale afloop was zeer uitzonderlijk)
<i>Huid- en onderhuid-aandoeningen</i>	Rash, in het bijzonder maculopapulair rash	Angio-oedeem: zeer uitzonderlijk, kan de luchtwegobstructie als gevolg van angio-oedeem een fatale afloop hebben; pruritus, hyperhidrosis	Exfoliatieve dermatitis, urticaria, onycholysis	Fotosensibiliteitsreactie	Toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnson syndroom, erythema multiforme, pemphigus, verergering van psoriasis, psoriasisiforme dermatitis, pemfigoid of lichenoid

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

					exantheem of enantheem, alopecia
<i>Skeletspier-stelsel- en bindweefsel aandoeningen</i>	Spierspasmen, myalgie	Artralgie			
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>		Nierfunctiestoornissen met inbegrip van acute nierinsufficiëntie, toegenomen urine- excretie, verergering van vooraf bestaande proteïnurie, gestegen uremie, gestegen creatinemie			
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>		Voorbijgaande erectiele impotentie, verminderde libido			Gynaecomastie
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	Borstpijn, vermoeidheid	Pyrexie	Asthenie		

Pediatrische populatie

De veiligheid van ramipril werd gecontroleerd bij 325 kinderen en adolescenten van 2-16 jaar tijdens 2 klinische studies. Hoewel de aard en de ernst van de bijwerkingen vergelijkbaar zijn met deze bij volwassenen, is de frequentie van de volgende bijwerkingen hoger bij kinderen:

- Tachycardie, neuscongestie en rinitis, "vaak" (d.w.z. $\geq 1/100$, $< 1/10$) bij de pediatrische patiënten en "soms" (d.w.z. $\geq 1/1.000$, $< 1/100$) bij de volwassen patiënten.
- Conjunctivitis: "vaak" (d.w.z. $\geq 1/100$, $< 1/10$) bij de pediatrische patiënten en "zelden" (d.w.z. $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) bij de volwassen patiënten.
- Tremor en urticaria: "soms" (d.w.z. $\geq 1/1.000$, $< 1/100$) bij de pediatrische patiënten en "zelden" (d.w.z. $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) bij de volwassen patiënten.

Het globale veiligheidsprofiel van ramipril bij pediatrische patiënten verschilt niet significant van het veiligheidsprofiel bij volwassenen.

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:

PI_Text032150 1	- Updated:	Page 13 of 20
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL	Postbus 97 1000 BRUSSEL Madou
----------------------------------	-------------------------------------

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Symptomen

Symptomen die geassocieerd zijn met overdosering van ACE-remmers kunnen een overdreven perifere vasodilatatie (met uitgesproken hypotensie, shock), bradycardie, elektrolytenstoornissen en nierinsufficiëntie omvatten.

Behandeling

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 angiotensine II (angiotensinamide).

Ramipriilaat, de actieve metaboliet van ramipril wordt slecht verwijderd uit de algemene circulatie door hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geneesmiddelen inwerkend op het renine-angiotensine systeem, ACE-remmers, enkelvoudig, ATC code: C09AA05

Werkingsmechanisme

Ramipriilaat, de actieve metaboliet 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.

Farmacodynamische effecten

Antihypertensieve eigenschappen:

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

PI_Text032150 1	- Updated:	Page 14 of 20
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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

Hartinsufficiëntie:

Naast de conventionele behandeling met diuretica en optioneel met hartglycosiden, bleek ramipril effectief te zijn bij patiënten met functionele klassen II-IV van de New-York Heart Association. Het geneesmiddel had gunstige effecten op de cardiale hemodynamiek (verminderde linker- en rechterventrikel vullingsdrukken, verminderde totale perifere vaatweerstand, verhoogd hartdebiet en verbeterde cardiale index). Het verminderde ook de neutro-endocriene activering.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Cardiovasculaire preventie/nefroprotectie:

Een preventieve placebogecontroleerde studie (de HOPE-studie) werd uitgevoerd waarbij ramipril werd toegevoegd aan de standaardbehandeling bij meer dan 9.200 patiënten. De patiënten met een verhoogd risico op cardiovasculair lijden na een atherotrombotische cardiovasculaire ziekte (voorgeschiedenis van coronair hartlijden, CVA of perifere vaatlijden) of diabetes mellitus met minstens een bijkomende risicofactor (gedocumenteerde micro-albuminurie, hypertensie, gestegen totale cholesterol, lage HDL (high-density lipoprotein) cholesterol spiegel of sigaretten roken) werden ingesloten in de studie.

De studie toonde aan dat ramipril de incidentie van myocardinfarct, overlijden door cardiovasculaire oorzaken en CVA, alleen en gecombineerd (primaire gecombineerde fenomenen), significant verlaagt.

De HOPE studie: Belangrijkste resultaten

	Ramipril	Placebo	Relatief risico (95% betrouwbaarheids-interval)	p-waarde
	%	%		
Alle patiënten	n=4,645	N=4,652		
Primaire gecombineerde fenomenen	14,0	17,8	0,78 (0,70-0,86)	<0,001
<i>Myocardinfarct</i>	9,9	12,3	0,80 (0,70-0,90)	<0,001
<i>Overlijden door cardiovasculaire oorzaken</i>	6,1	8,1	0,74 (0,64-0,87)	<0,001
<i>CVA</i>	3,4	4,9	0,68 (0,56-0,84)	<0,001
Secondaire eindpunten				
<i>Overlijden door om het even welke oorzaak</i>	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005
<i>Behoeft aan revascularisatie</i>	16,0	18,3	0,85 (0,77-0,94)	0,002
<i>Hospitalisatie voor instabiele angina</i>	12,1	12,3	0,98 (0,87-1,10)	NS
<i>Hospitalisatie voor hartinsufficiëntie</i>	3,2	3,5	0,88 (0,70-1,10)	0,25
<i>Complicaties gerelateerd aan diabetes</i>	6,4	7,6	0,84 (0,72-0,98)	0,03

De MICRO-HOPE studie, een vooraf gedefinieerde substudie van HOPE, onderzocht het effect van de toevoeging van ramipril 10 mg aan het huidige behandelingsschema versus placebo bij 3.577 patiënten van minstens ≥ 55 jaar (zonder bovengrens van leeftijd), met een meerderheid van type 2 diabetes (en minstens een andere CV risicofactor), normotensief of hypertensief.

PI_Text032150 1	- Updated:	Page 15 of 20
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

De primaire analyse toonde aan dat 117 (6,5 %) deelnemers onder ramipril en 149 (8,4 %) onder placebo manifeste nefropathie ontwikkelden, wat overeenstemt met een RRR 24 %; 95 % CI [3-40], $p = 0,027$. De REIN studie, een multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie met parallelle groepen, had tot doel om het effect van de behandeling met ramipril op het percentage deterioratie van de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR: glomerular function rate) te evalueren bij 352 normotensieve of hypertensieve patiënten (18-70 jaar) die leden aan lichte (d.w.z. gemiddelde urinaire proteïne-excretie > 1 en < 3 g/24 u) of ernstige proteïnurie (≥ 3 g/24 u) te wijten aan chronische niet-diabetische nefropathie. Beide subpopulaties werden prospectief gestratificeerd.

De primaire analyse van de patiënten met de ernstigste proteïnurie (stratum vroegtijdig stopgezet omwille van voordeel in ramipril groep) toonde aan dat de gemiddelde snelheid van deterioratie van GFR per maand lager was met ramipril dan met placebo; $-0,54$ (0,66) vs. $-0,88$ (1,03) ml/min/maand, $p = 0,038$. Het intergroep verschil bedroeg bijgevolg $0,34$ [0,03-0,65] per maand, en ongeveer 4 ml/min/jaar; 23,1 % van de patiënten in de ramipril groep behaalden het gecombineerd secundair eindpunt van verdubbeling van de baseline serumcreatinineconcentratie en/of terminaal nierlijden (ESRD: end-stage renal disease) (behoefte aan dialyse of niertransplantatie) vs. 45,5 % in de placebogroep ($p = 0,02$).

Dubbele blokkering van het Renine-Angiotensine-Aldosteron Systeem (RAAS)

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.

Secundaire preventie na acuut myocardinfarct

In de AIRE studie werden meer dan 2.000 patiënten met voorbijgaande/persisterende klinische tekenen van hartinsufficiëntie na gedocumenteerd myocardinfarct ingesloten. De behandeling met ramipril werd gestart 3 tot 10 dagen na het acuut myocardinfarct. De studie toonde aan dat, na een gemiddelde follow-up van 15 maanden, de mortaliteit bij de patiënten behandeld met ramipril 16,9 % bedroeg en bij de patiënten behandeld met placebo 22,6 %. Dit betekent een absolute reductie van de mortaliteit van 5,7 % en een relatieve risicoreductie van 27 % (95 % CI [11-40 %]).

PI_Text032150 1	- Updated:	Page 16 of 20
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Pediatrische populatie

In een gerandomiseerde, dubbelblinde, klinische studie bij 244 pediatrie patiënten met hypertensie (73% primaire hypertensie) van 6-16 jaar kregen de patiënten hetzij een lage dosis, een middelmatige dosis of een hoge dosis van ramipril om plasmaconcentraties van ramiprilaat te bereiken die overeenstemmen met deze die verkregen worden bij volwassenen met doses van 1,25 mg, 5 mg en 20 mg op basis van het lichaamsgewicht. Aan het einde van een periode van 4 weken was ramipril ineffectief op het vlak van het eindpunt van verlaging van de systolische bloeddruk maar de toediening van de hoogste dosis verlaagde de diastolische bloeddruk. Zowel de middelmatige als de hoge doses van ramipril induceerden een significante reductie van zowel de systolische als de diastolische bloeddruk bij kinderen met bevestigde hypertensie.

Dit effect werd niet waargenomen in een dosisverhogende, gerandomiseerde, dubbelblinde “withdrawal”- studie gedurende 4 weken bij 218 pediatrie patiënten van 6-16 jaar (75% primaire hypertensie), waarbij zowel de diastolische als de systolische bloeddruk een matige rebound vertoonde maar geen statistisch significante terugkeer naar de beginwaarden, in alle 3 geteste doses (lage dosis (0,625 mg – 2,5 mg), middelmatige dosis (2,5 mg – 10 mg) of hoge dosis (5mg – 20 mg) van ramipril op basis van het gewicht. Ramipril vertoonde geen lineaire dosisrespons in de bestudeerde pediatrie populatie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Farmacokinetiek en metabolisme

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 bereikt 2-4 uur na de inname van ramipril. 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.

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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

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.

Borstvoeding

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

Pediatrische populatie

Het farmacokinetische profiel van ramipril werd bestudeerd bij 30 pediatrie patiënten met hypertensie van 2-16 jaar met een lichaamsgewicht ≥ 10 kg. Na toediening van doses van 0,05 tot 0,2 mg/kg werd ramipril snel en uitgebreid gemetaboliseerd tot ramipriilaat. De piekplasmaconcentraties van ramipriilaat traden op binnen 2-3 uur. De klaring van ramipriilaat was sterk gecorreleerd met de log van lichaamsgewicht ($p < 0,01$) alsook met de dosis ($p < 0,001$). De klaring en het distributievolumen namen toe met de leeftijd van de kinderen in elke dosisgroep.

De dosis van 0,05 mg/kg bij kinderen leidde tot blootstellingsniveaus die vergelijkbaar waren met deze bij volwassenen die behandeld werden met een dosis van 5 mg ramipril. De dosis van 0,2 mg/kg bij kinderen leidde tot blootstellingsniveaus die hoger waren dan de maximale aanbevolen dosis van 10 mg per dag bij volwassenen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De orale toediening van ramipril bleek geen acute toxiciteit te veroorzaken bij knaagdieren en honden. Studies in verband met de chronische orale toediening werden uitgevoerd bij de rat, de hond en de aap. Bij de 3 species werden er aanwijzingen gevonden van plasma-elektrolyten verschuivingen en veranderingen in het bloedbeeld. Er werd een uitgesproken vergroting van het juxtaglomerulair apparaat waargenomen bij de hond en de aap vanaf dagdoseringen van 250 mg/kg/d, als een teken van de farmacodynamische activiteit van ramipril. De rat, de hond en de aap verdroegen dagdoseringen van 2, 2,5 en 8 mg/kg/d respectievelijk zonder schadelijke effecten.

Studies in verband met de reproductieve toxiciteit bij de rat, het konijn en de aap brachten geen teratogene eigenschappen aan het licht. De fertiliteit was niet verstoord bij mannelijke noch bij vrouwelijke ratten.

De toediening van ramipril aan vrouwelijke ratten tijdens de foetale periode en de lactatie, gaf aanleiding tot irreversibele nierletsels (dilatatie van het nierbekken) bij de nakomelingen in dagdoseringen van 50 mg/kg lichaamsgewicht of hoger.

Uitgebreide mutageniciteitstesten die gebruik maakten van verschillende testsystemen, leverden geen aanwijzingen dat ramipril mutagene of genotoxische eigenschappen bezit.

Bij zeer jonge ratten die een enkelvoudige dosis ramipril kregen, werd irreversibele nierschade waargenomen.

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Hypromellose 6cP
Microkristallijne cellulose
Gepregelatiniseerd maïszetmeel
Natriumstearylfumaraat
Geel ijzeroxide (E172) - *enkel in 2,5 mg tabletten*
Rood ijzeroxide (E172) - *enkel in 5 mg tabletten*

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking (OPA/Aluminium/PVC//Aluminium): 20, 28, 30, 50 of 100 tabletten in een doos.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië

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

Ramipril Krka 1,25 mg, tabletten	BE484702
Ramipril Krka 2,5 mg, tabletten	BE484711
Ramipril Krka 5 mg, tabletten	BE484720
Ramipril Krka 10 mg, tabletten	BE484737

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16/10/2015

PI_Text032150 1	- Updated:	Page 19 of 20
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Datum van laatste verlenging: 07/05/2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening: 07/2022

Datum van goedkeuring: 08/2022