

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

### **1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

TRITACE 2,5 mg tabletten  
TRITACE 5 mg tabletten  
TRITACE 10 mg tabletten

### **2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

TRITACE 2,5 mg tabletten: elke tablet bevat 2,5 mg ramipril.  
TRITACE 5 mg tabletten: elke tablet bevat 5 mg ramipril.  
TRITACE 10 mg tabletten: elke tablet bevat 10 mg ramipril.  
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3 FARMACEUTISCHE VORM**

TRITACE 2,5 mg tabletten zijn geelachtige tot gele, langwerpige tabletten met afmetingen van 8 x 4 mm met een breukstreep. Aan de ene zijde is « 2.5 » en het bedrijfslogo ingegraveerd en aan de andere zijde « HMR » en « 2.5 ». De tablet kan verdeeld worden in gelijke doses.

TRITACE 5 mg tabletten zijn lichtrode, langwerpige tabletten met afmetingen van 8 x 4 mm met een breukstreep. Aan de ene zijde is « 5 » en het bedrijfslogo ingegraveerd en aan de andere zijde « HMP » en « 5 ». De tablet kan verdeeld worden in gelijke doses.

TRITACE 10 mg tabletten zijn witte tot bijna witte, langwerpige tabletten met afmetingen van 7 x 4,5 mm met een breukstreep. Aan één zijde is « HMO/HMO » ingegraveerd. De tablet kan verdeeld worden 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 (zie rubriek 5.1).

- Behandeling van nierziekte :

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

- Behandeling van symptomatische hartinsufficiëntie.

- 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

Het wordt aanbevolen om TRITACE elke dag in te nemen, op hetzelfde tijdstip van de dag. TRITACE kan ingenomen worden vóór, met of na de maaltijden, omdat de inname van voedsel geen invloed heeft op de biobeschikbaarheid (zie rubriek 5.2). TRITACE moet ingeslikt worden met vloeistof. Het mag niet gekauwd of geplet worden.

### Volwassenen

#### Patiënten behandeld met diuretica

Hypotensie kan optreden na het opstarten van de behandeling met TRITACE; 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 TRITACE wordt gestart (zie rubriek 4.4).

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

### *Hypertensie*

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

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

#### Startdosis

TRITACE 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 TRITACE is 10 mg per dag. De dosis wordt gewoonlijk eenmaal daags toegediend.

### *Cardiovasculaire preventie*

#### Startdosis

De aanbevolen startdosis is 2,5 mg TRITACE 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 één 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 TRITACE eenmaal daags.

Zie ook de dosering bij patiënten behandeld met diuretica hierboven.

### *Behandeling van nierziekte*

#### *Bij patiënten met diabetes en micro-albuminurie:*

#### Startdosis:

De aanbevolen startdosis is 1,25 mg van TRITACE 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 één cardiovasculair risico*

Startdosis:

De aanbevolen startdosis is 2,5 mg van TRITACE 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 TRITACE na één of twee weken en daarna tot 10 mg TRITACE na nog eens twee of drie weken. De nagestreefde dagdosis is 10 mg.

*Bij patiënten met niet-diabetische nefropathie gekenmerkt door macroproteinurie  $\geq$  3 g/dag*

Startdosis:

De aanbevolen startdosis is 1,25 mg van TRITACE 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

TRITACE moet getitreerd worden door de dosis om de één 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.

#### Titratie- en onderhoudsdosis

De dagdosis wordt vervolgens verhoogd door de dosis om de één 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  $\geq 60$  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 TRITACE alleen onder strikt medisch toezicht worden opgestart en de maximale dagdosis bedraagt 2,5 mg TRITACE.

##### *Ouderen*

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 patiënten*

De veiligheid en de werkzaamheid van ramipril bij kinderen zijn nog niet vastgesteld.

De momenteel beschikbare gegevens voor TRITACE worden beschreven in rubrieken 4.8, 5.1, 5.2 & 5.3 maar er kunnen geen specifieke aanbevelingen over de dosering worden gegeven.

### Wijze van toediening

Oraal gebruik.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor een andere ACE-remmer (Angiotensine-Conversie-Enzym remmer).
- Voorgeschiedenis van angio-oedeem (hereditaire, idiopathische of te wijten aan een vorige angio-oedeem met ACE-remmers of AIIRAs)
- Gelijkijdig gebruik met sacubitril/valsartan therapie (zie rubrieken 4.4 en 4.5).
- 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 één 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 Tritace 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).”

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

#### Bijzondere populaties

- Zwangerschap: tijdens de zwangerschap mag niet gestart worden met een behandeling met ACE-remmers zoals ramipril of Angiotensine II Receptor Antagonisten (AIIRAs). Patiëntes die zwanger willen worden, dienen over te schakelen op een alternatieve antihypertensieve behandeling waarvan de veiligheid voor gebruik tijdens de zwangerschap werd aangetoond, tenzij een onafgebroken behandeling met een ACE-remmer/AIIRA als absoluut noodzakelijk wordt beschouwd. Wanneer zwangerschap wordt vastgesteld, dient de behandeling met ACE-remmers/AIIRAs onmiddellijk te worden gestopt, en, indien aangewezen, met een alternatieve behandeling te worden gestart (zie rubrieken 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 uitstroombelemmering 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).

*- 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.

*- 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.

- Ouderen

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 vóór 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.

### Angio-oedeem

Angio-oedeem werd gerapporteerd bij patiënten die behandeld werden met ACE-remmers waaronder ramipril (zie rubriek 4.8). Dit risico op angio-oedeem (bijv. zwelling van de luchtwegen of de tong, met of zonder ademhalingsproblemen) kan verhoogd zijn bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen nemen die angio-oedeem kunnen uitlokken zoals mTOR (mammalian Target Of Rapamycin) remmers (vb. temsirolimus, everolimus, sirolimus), vildagliptin of neprilysine (NEP)-remmers (zoals racecadotril). Het gelijktijdig gebruik van ramipril met sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd vanwege het verhoogd risico op angio-oedeem (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

In geval van angio-oedeem moet de behandeling met TRITACE 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 TRITACE (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 TRITACE moet overwogen worden vóór de desensibilisatie.

### Monitoring van de elektrolyten: hyperkaliëmie

Hyperkaliëmie werd waargenomen bij sommige patiënten die behandeld werden met ACE-remmers waaronder TRITACE. 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 toestanden zoals dehydratatie, acute hartdecompensatie, metabole acidose. Als het gelijktijdig gebruik van de bovenvermelde middelen noodzakelijk wordt geacht, is een regelmatige controle van het serumkalium aanbevolen (zie rubriek 4.5).

#### Monitoring van de elektrolyten: hyponatriëmie

Bij sommige patiënten die met ramipril werden behandeld, is het syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH) en daaropvolgende hyponatriëmie waargenomen. Het is aanbevolen de serumnatriumconcentratie regelmatig te controleren bij ouderen en andere patiënten met risico op hyponatriëmie.

#### 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 erythematosus 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 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. 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 deeluitmakend van de differentiaaldiagnose van hoest.

#### Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat ze in wezen “natriumvrij” zijn.

### **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 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 gecontraïndiceerd zijn

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met sacubitril/valsartan is gecontraïndiceerd vanwege het verhoogd risico op angio-oedeem (zie rubrieken 4.3 en 4.4). De behandeling met ramipril mag pas 36 uur na inname van de laatste dosis sabubitril/valsartan worden gestart. Sacubitril/valsartan mag pas 36 uur na het innemen van de laatste dosis Tritace worden gestart.

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 omwille van 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

*Kaliumzouten, heparine, kaliumsparende diuretica en andere plasmakalium-verhogende werkzame bestanddelen (waaronder Angiotensine-II-receptorantagonisten, trimethoprim en in vaste dosiscombinatie met sulfamethoxazole, tacrolimus, ciclosporine):* Er kan hyperkaliëmie optreden; strikte controle van het serumkalium is vereist.

*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 (bijv. iosoprotenerol, dobutamine, dopamine, epinefrine) die het antihypertensief effect van TRITACE kunnen verminderen:* Een controle van de bloeddruk is aanbevolen.

*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 waardoor de toxiciteit van lithium toegenomen kan zijn. De lithiumspiegel moet gecontroleerd worden.

*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 TRITACE te verwachten. Bovendien kan gelijktijdige toediening van

ACE-remmers en NSAIDs leiden tot een verhoogd risico op verslechtering van de nierfunctie en tot een verhoging van de kaliëmie.

*mTOR remmers of vildagliptin*: een verhoogd risico op angio-oedeem is mogelijk bij patiënten die gelijktijdige geneesmiddelen zoals mTOR remmers gebruiken (vb. temsirolimus, everolimus, sirolimus) of vildagliptin. Voorzichtigheid moet in acht worden genomen bij het starten van de therapie (zie rubriek 4.4).

*Neprilysine(NEP)-remmers*: Een verhoogd risico werd gerapporteerd bij gelijktijdig gebruik van ACE - remmers en NEP -remmers ( zoals racecadotril) (zie rubriek 4.4).

*Sacubitril/valsartan*:

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met sacubitril/valsartan is gecontraïndiceerd vanwege het verhoogd risico op angio-oedeem.

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### Zwangerschap

TRITACE wordt tijdens het eerste trimester van de zwangerschap niet aanbevolen (zie rubriek 4.4) en is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3 ).
---

Het epidemiologische bewijs voor het risico van teratogeniciteit na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap was niet overtuigend; een kleine toename van het risico kan echter niet worden uitgesloten. Tenzij voortzetting van de behandeling met ACE-remmers van essentieel belang wordt geacht, moeten patiëntes die een zwangerschap plannen, worden overgezet op een andere hypertensieve behandeling waarvan is vastgesteld dat het gebruik ervan in de zwangerschap veilig is. Zodra een zwangerschap wordt vastgesteld moet de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk worden gestaakt, en moet indien nodig met een andere behandeling worden gestart.

Van blootstelling aan behandeling met ACE-remmers/Angiotensine II Receptor Antagonisten (AIIRA) tijdens het tweede en derde trimester is bekend dat het bij de mens foetotoxiciteit veroorzaakt (verminderde nierfunctie, oligohydramnion, vertraging van de ossificatie van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) (zie ook rubriek 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek). Als vanaf het tweede trimester van de zwangerschap blootstelling aan ACE-remmer heeft plaatsgevonden, wordt echografische controle van de nierfunctie en de schedel aanbevolen. Pasgeborenen van wie de moeder ACE-remmers heeft gebruikt, moeten zorgvuldig op hypotensie, oligurie en hyperkaliëmie worden gecontroleerd (zie ook rubrieken 4.3 en 4.4).

### Borstvoeding

Gezien er onvoldoende informatie beschikbaar is over het gebruik van ramipril tijdens de borstvoeding is TRITACE niet aanbevolen en zijn alternatieve behandelingen met een beter aangetoond veiligheidsprofiel tijdens de borstvoeding meer aangewezen, vooral wanneer de borstvoeding wordt gegeven aan een pasgeboren of premature baby.

#### 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

##### 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.

##### Overzicht van de bijwerkingen in tabelvorm

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.

	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
<u>Bloed- en lymfestelsel aandoeningen</u>		Eosinofilie	Daling van het aantal witte bloedcellen (waaronder neutropenie of agranulocytose), daling van het		Beenmerg-insufficiëntie, pancytopenie, hemolytische anemie

			aantal rode bloedcellen, daling van hemoglobine, daling van het aantal bloedplaatjes		
<u>Immuunsysteem-aandoeningen</u>					Anafylactische of anafylactoïde reacties, toename van antinucleaire antilichamen
<u>Endocriene aandoeningen</u>					Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)
<u>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</u>	Stijging van het bloedkaliumgehalte	Anorexie, verminderde eetlust			Daling van het bloednatriumgehalte
<u>Psychische stoornissen</u>		Depressieve stemming, angst, zenuwachtigheid, rusteloosheid, slaapstoornissen waaronder somnolentie,	Verwarde toestand		Concentratie-stoornissen
<u>Zenuwstelsel-aandoeningen</u>	Hoofdpijn, duizeligheid	Vertigo, paresthesie, ageusie, dysgeusie,	Tremor, evenwichtsstoornissen		Cerebrale ischemie waaronder ischemisch CVA en TIA (transient ischaemic attack), verstoorde psychomotorische vaardigheden,

					brandend gevoel, parosmie
<u>Oog- aandoeningen</u>		Gezichts- stoornissen met inbegrip van wazig zicht	Conjunctivitis		
<u>Evenwichts- orgaan- en ooraandoeningen</u>			Gehoorstoornissen, tinnitus		
<u>Hart- aandoeningen</u>		Myocardische- mie met inbegrip van angina pectoris of myocardinfarct, tachycardie, aritmie, palpitaties, perifeer oedeem			
<u>Bloedvat- aandoeningen</u>	Hypotensie, orthostatische bloeddruk verlaagd, syncope	Blozen	Vasculaire stenose, hypoperfusie, vasculitis		Fenomeen van Raynaud
<u>Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen</u>	Niet- productieve prikkelhoest, bronchitis, sinusitis, dyspneu	Bronchospasmen waaronder verergering van astma, neuscongestie			
<u>Maagdarmstelsel aandoeningen</u>	Gastro- intestinale inflammatie, digestieve stoornissen, maaglast, dyspepsie, diarree, nausea, braken	Pancreatitis (er werden zeer uitzonderlijk gevallen met een fatale afloop gerapporteerd met ACE- remmers), gestegen pancreas- enzymen, angio-	Glossitis		Afteuze stomatitis

		oedeem van de dunne darm, pijn in de bovenbuik met inbegrip van gastritis, constipatie, droge mond			
<u>Lever- en gal-aandoeningen</u>		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),
<u>Huid- en onderhuid-aandoeningen</u>	Rash in het bijzonder maculopapulaire 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, psoriasiforme dermatitis, pemfigoïd of lichenoid exantheem of enantheem, alopecia
<u>Skeletspierstelsel - en bindweefsel aandoeningen</u>	Spierspasmen, myalgie	Artralgie			
<u>Nier- en urineweg-aandoeningen</u>		Nierfunctiestoornissen met inbegrip van acute nierinsufficiëntie, toegenomen			

		urine-excretie, verergering van vooraf bestaande proteïnurie, gestegen uremie, gestegen creatininemie			
<u>Voortplantings- stelsel- en borstaan- doeningen</u>		Voorbijgaande erectiele impotentie, verminderde libido			Gynaecomastie
<u>Algemene aandoeningen en toedienings- plaatsstoornissen</u>	Borstpijn, vermoeidheid	Pyrexie	Asthenie		

#### Pediatrische patiënten

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 rhinitis, "vaak" (d.w.z.  $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ) in de pediatrische populatie en "soms" (d.w.z.  $\geq 1/1000$  tot  $< 1/100$ ) in de volwassen populatie.

Conjunctivitis: "vaak" (d.w.z.  $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ) in de pediatrische populatie en "zelden" (d.w.z.  $\geq 1/1000$  tot  $< 1/100$ ) in de volwassen populatie.

Tremor en urticaria: "soms" (d.w.z.  $\geq 1/1000$  tot  $< 1/100$ ) in de pediatrische populatie en "zelden" (d.w.z.  $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1000$ ) in de volwassen populatie.

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:

**België:** Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten – Afdeling Vigilantie – Postbus 97 – B-1000 Brussel Madou – Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be) – E-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be)

**Luxemburg:** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy – [crpv@chru-nancy.fr](mailto:crpv@chru-nancy.fr) – Tél.: (+33) 383 656085/87 **OF** Division de la Pharmacie et des Médicaments – Direction de la santé, Luxembourg – [pharmacovigilance@ms.etat.lu](mailto:pharmacovigilance@ms.etat.lu) – Tél.: (+352) 24785592 – <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

## 4.9 Overdosering

### Symptomen

Symptomen die geassocieerd zijn met overdosis 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 metabooliet van ramipril wordt slecht verwijderd uit de algemene circulatie door hemodialyse.

## 5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: ACE-remmers, enkelvoudig, ATC-code C09AA05

### Werkingsmechanisme

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.

### 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 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 placebocontroleerde 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 één 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% confidentie- interval)	p- waarde
	%	%		
<b>Alle patiënten</b>	<b>n=4.645</b>	<b>N=4.652</b>		
<b>Primaire gecombineerde fenomenen</b>	<b>14,0</b>	<b>17,8</b>	<b>0,78 (0,70-0,86)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<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
<b>Secundaire eindpunten</b>				
<i>Overlijden door om het even welke oorzaak</i>	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005
<i>Behoeftte 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  $\geq 55$  jaar (zonder bovengrens van leeftijd), met een meerderheid van type 2 diabetes (en minstens een andere CV risicofactor), normotensief of hypertensief.

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 parallele 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 ( $\geq 3$  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 blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (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 %]).

### Pediatrische patiënten

In een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische studie bij 244 pediatrische 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 dosissen 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 dosissen 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 pediatrische 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 dosissen (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 lichaamsgewicht. Ramipril vertoonde geen lineaire dosisrespons in de bestudeerde pediatrische populatie.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### 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. Patiënten met nierfunctiestoornissen (zie rubriek 4.2).

De renale excretie van ramiprilaat is verminderd bij patiënten met nierfunctiestoornissen, en de renale klaring van ramiprilaat is proportioneel gerelateerd aan de creatinineklaring. Dit leidt tot verhoogde plasmaconcentraties van ramiprilaat, 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 ramiprilaat vertraagd omwille van een verminderde activiteit van lever esterasen, en de plasmaspiegels van ramipril bij deze patiënten waren verhoogd. De piekconcentraties van ramiprilaat bij deze patiënten zijn echter niet verschillend van deze die waargenomen werden bij personen met een normale leverfunctie.

### *Borstvoeding:*

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

### *Pediatrie patiënten*

Het farmacokinetisch profiel van ramipril werd bestudeerd bij 30 pediatrie patiënten met hypertensie van 2-16 jaar met een lichaamsgewicht  $\geq 10$  kg. Na toediening van dosissen van 0,05 tot 0,2 mg/kg werd ramipril snel en uitgebreid gemetaboliseerd tot ramiprilaat. De piekplasmaconcentraties van ramiprilaat traden op binnen 2-3 uur. De klaring van ramiprilaat was sterk gecorreleerd met de log van lichaamsgewicht ( $p < 0,01$ ) alsook met de dosis ( $p < 0,001$ ). De klaring en het distributievolume 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 5mg 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. Irreversibele nierschade werd waargenomen bij zeer jonge ratten die een eenmalige dosis van ramipril kregen.

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.

## **6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

TRITACE 2,5 mg tabletten:

Hypromellose

Gepregelatiniseerd maïszetmeel

Microkristallijne cellulose

Natriumstearylfumaraat

Geel ijzeroxide (E172).

TRITACE 5 mg tabletten:

Hypromellose

Gepregelatiniseerd maïszetmeel

Microkristallijne cellulose

Natriumstearylfumaraat

Rood ijzeroxide (E172).

TRITACE 10 mg tabletten:

Hypromellose

Gepregelatiniseerd maïszetmeel

Microkristallijne cellulose

Natriumstearylfumaraat

## 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

## 6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

2,5 mg: doosjes van 7, 10, 14, 15, 18, 20, 28, 30, 45, 50, 60, 90, 98, 99, 100, 300, 320, 500 tabletten in PVC/ Aluminium blisterverpakking.

5 mg: doosjes van 10, 14, 15, 18, 20, 21, 28, 30, 45, 50, 56, 90, 98, 99, 100, 300, 320, 500 tabletten in PVC/ Aluminium blisterverpakking.

10 mg doosjes van 7, 10, 14, 15, 18, 20, 28, 30, 45, 50, 56, 90, 98, 99, 100, 300, 320, 500 tabletten in PVC/ Aluminium blisterverpakking.

2,5 mg: 500 tabletten in bruine, type III (Ph.Eur.) glazen fles met HDPE schroefdop.

5 mg: 500 tabletten in bruine, type III (Ph.Eur.) glazen fles met HDPE schroefdop.

10 mg: 28, 56, 500 tabletten in bruine, type III (Ph.Eur.) glazen fles met HDPE schroefdop.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Sanofi Belgium  
Leonardo Da Vincilaan 19  
1831 Diegem  
Tel.: 02/710 54 00  
e-mail: info.belgium@sanofi.com

## **8 NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

TRITACE 2,5 mg tabletten: BE163931 (blisterverpakking)

TRITACE 2,5 mg tabletten: BE419544 (fles)

TRITACE 5 mg tabletten: BE163947 (blisterverpakking)

TRITACE 5 mg tabletten: BE419553 (fles)

TRITACE 10 mg tabletten: BE255367 (blisterverpakking)

TRITACE 10 mg tabletten: BE419562 (fles)

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

TRITACE 2,5 mg tabletten: 15.10.1993 / 10.11.2006

TRITACE 5 mg tabletten: 15.10.1993 / 10.11.2006

TRITACE 10 mg tabletten: 29.09.2003 / 8.05.2009

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

29/03/2021

Goedkeuringsdatum: 06/2021