

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ramipril Sandoz 2,5 mg tabletten
Ramipril Sandoz 5 mg tabletten
Ramipril Sandoz 10 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 2,5 mg ramipril.
Elke tablet bevat 5 mg ramipril.
Elke tablet bevat 10 mg ramipril.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

2,5 mg tabletten:

Oblonge tablet (15 x 6,5 mm), lichtgeel gespikkeld, breukstreep aan één zijde.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

5 mg tabletten:

Oblonge tablet (15 x 6,5 mm), lichtroze gespikkeld, breukstreep aan één zijde.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

10 mg tabletten:

Oblonge tablet (15 x 6,5 mm), wit tot gebroken wit, breukstreep aan één zijde.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Behandeling van hypertensie.
- Cardiovasculaire preventie: verlaging van de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met:
 - een manifeste atherotrombotische cardiovasculaire aandoening (geschiedenis van coronair hartlijden of CVA of perifere vaatlijden) of
 - diabetes met minstens één cardiovasculaire risicofactor (zie rubriek 5.1).
- Behandeling van nierziekte:
 - beginnende diabetische glomerulaire nefropathie gedefinieerd als aanwezigheid van microalbuminurie,
 - duidelijke diabetische glomerulaire nefropathie gedefinieerd als macroproteïnurie bij patiënten met minstens één cardiovasculaire risicofactor (zie rubriek 5.1),
 - duidelijke niet-diabetische glomerulopathie gedefinieerd als macroproteïnurie ≥ 3 g/dag (zie rubriek 5.1).

- Behandeling van symptomatisch hartfalen.
- Secundaire preventie na een acuut myocardinfarct: verlaging van de sterfte in de acute fase van een myocardinfarct bij patiënten met klinische tekenen van hartfalen als gestart > 48 uur na het acute myocardinfarct.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Het wordt aanbevolen Ramipril Sandoz elke dag op hetzelfde tijdstip in te nemen. Ramipril Sandoz kan worden ingenomen voor, met of na de maaltijden omdat voedselinname geen invloed heeft op zijn biologische beschikbaarheid (zie rubriek 5.2). Ramipril Sandoz moet worden ingeslikt met vloeistof. Het mag niet worden gekauwd of geplet.

Volwassenen

Met diuretica behandelde patiënten

Er kan hypotensie optreden na het starten van een behandeling met Ramipril Sandoz; de kans daarop is groter bij patiënten die tegelijkertijd met diuretica worden behandeld. Voorzichtigheid is dan ook geboden aangezien die patiënten in volume- en/of zoutdepletie zouden kunnen zijn.

Indien mogelijk moet het diureticum 2 tot 3 dagen voor de start van de behandeling met Ramipril Sandoz worden stopgezet (zie rubriek 4.4).

Bij patiënten met hypertensie bij wie het diureticum niet wordt stopgezet, moet de behandeling met Ramipril Sandoz worden gestart met een dosering van 1,25 mg. De nierfunctie en het serumkalium moeten worden gevolgd. De verdere dosering van Ramipril Sandoz moet worden aangepast naargelang van de streefwaarde voor de bloeddruk.

Hypertensie

De dosering moet voor elke patiënt afzonderlijk worden aangepast naargelang van zijn profiel (zie rubriek 4.4) en de bloeddrukcontrole.

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

Startdosering

Ramipril Sandoz moet geleidelijk worden gestart met een aanbevolen startdosering van 2,5 mg per dag.

Patiënten met een sterk geactiveerd renine-angiotensine-aldosteronsysteem kunnen een te sterke daling van de bloeddruk vertonen na de initiële dosis. Bij dergelijke patiënten wordt een startdosering van 1,25 mg aanbevolen en moet de behandeling worden gestart onder medische supervisie (zie rubriek 4.4).

Verhoging van de dosering en onderhoudsdosering

De dosering kan om de twee tot vier weken verdubbeld om progressief de streefbloeddruk te bereiken; de maximale toegestane dosering van Ramipril Sandoz is 10 mg per dag. Gewoonlijk wordt de dosering eenmaal per dag toegediend.

Cardiovasculaire preventie

Startdosering

De aanbevolen startdosering is 2,5 mg Ramipril Sandoz eenmaal per dag.

Verhoging van de dosering en onderhoudsdosering

Afhankelijk van hoe goed de patiënt de werkzame stof verdraagt, moet de dosering geleidelijk worden verhoogd. Het wordt aanbevolen de dosering na één of twee weken behandeling te verdubbelen en ze na nog eens twee tot drie weken te verhogen tot de nagestreefde onderhoudsdosering van 10 mg Ramipril Sandoz eenmaal per dag.

Zie ook hoger 'dosering bij patiënten die met diuretica worden behandeld'.

Behandeling van nierlijden

Bij patiënten met diabetes en microalbuminurie:

Startdosering:

De aanbevolen startdosering is 1,25 mg Ramipril Sandoz eenmaal per dag.

Verhoging van de dosering en onderhoudsdosering

Afhankelijk van hoe goed de patiënt de werkzame stof verdraagt, wordt de dosering daarna verhoogd. Het wordt aanbevolen de dosering na twee weken te verdubbelen tot 2,5 mg eenmaal per dag en na nog eens twee weken tot 5 mg.

Bij patiënten met diabetes en minstens één cardiovasculaire risicofactor

Startdosering:

De aanbevolen startdosering is 2,5 mg Ramipril Sandoz eenmaal per dag.

Verhoging van de dosering en onderhoudsdosering

Afhankelijk van hoe goed de patiënt de werkzame stof verdraagt, wordt de dosering daarna verhoogd. Het wordt aanbevolen de dagdosering na één tot twee weken te verhogen tot 5 mg Ramipril Sandoz en na nog eens twee tot drie weken tot 10 mg Ramipril Sandoz. De nagestreefde dagdosering is 10 mg.

Bij patiënten met niet-diabetische nefropathie gedefinieerd als macroproteïnurie ≥ 3 g/dag.

Startdosering:

De aanbevolen startdosering is 1,25 mg Ramipril Sandoz eenmaal per dag.

Verhoging van de dosering en onderhoudsdosering

Afhankelijk van hoe goed de patiënt de werkzame stof verdraagt, wordt de dosering daarna verhoogd. Het wordt aanbevolen de dagdosering na twee weken te verhogen tot 2,5 mg en na nog eens twee weken tot 5 mg.

Symptomatisch hartfalen

Startdosering

Bij patiënten die gestabiliseerd zijn op een behandeling met diuretica, bedraagt de aanbevolen startdosering 1,25 mg per dag.

Verhoging van de dosering en onderhoudsdosering

De dosering van Ramipril Sandoz moet worden verhoogd door de dosering om de één tot twee weken te verdubbelen tot een maximumdagdosering van 10 mg. Het is te verkiezen Ramipril Sandoz tweemaal per dag toe te dienen.

Secundaire preventie na een acuut myocardinfarct en met hartfalen

Startdosering

Na 48 uur na een myocardinfarct bij een klinisch en hemodynamisch stabiele patiënt is de startdosering 2,5 mg tweemaal per dag gedurende drie dagen. Als de initiële dosering van 2,5 mg niet

wordt verdragen, moet gedurende twee dagen een dosering van 1,25 mg tweemaal per dag worden gegeven voor de dosering wordt verhoogd tot 2,5 mg en 5 mg tweemaal per dag. Als de dosering niet kan worden verhoogd tot 2,5 mg tweemaal per dag, moet de behandeling worden stopgezet.

Zie ook de dosering bij met diuretica behandelde patiënten.

Verhoging van de dosering en onderhoudsdosering

De dagdosering wordt daarna verhoogd door de dosering om de één tot drie dagen te verdubbelen tot de nagestreefde onderhoudsdosering van 5 mg tweemaal per dag.

De onderhoudsdosering wordt waar mogelijk in 2 giften per dag toegediend.

Als de dosering niet kan worden verhoogd tot 2,5 mg tweemaal per dag, moet de behandeling worden stopgezet.

Er is nog onvoldoende ervaring met de behandeling van patiënten met ernstig (NYHA IV) hartfalen onmiddellijk na een myocardinfarct. Als wordt beslist om die patiënten te behandelen, wordt aanbevolen de behandeling te starten met een dosering van 1,25 mg eenmaal per dag en is bijzondere voorzichtigheid geboden bij het verhogen van de dosering.

Speciale populaties

Patiënten met nierinsufficiëntie

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

- Als de creatinineklaring ≥ 60 ml/min is, hoeft de initiële dosering (2,5 mg/dag) niet te worden aangepast; de maximale dagdosering is 10 mg;
- Als de creatinineklaring 30-60 ml/min is, hoeft de initiële dosering (2,5 mg/dag) niet te worden aangepast; de maximale dagdosering is 5 mg;
- Als de creatinineklaring 10-30 ml/min is, is de initiële dosering 1,25 mg/dag en de maximale dagdosering 5 mg;
- Bij hemodialysepatiënten met hypertensie: ramipril wordt licht uitgedialyseerd; de initiële dosering is 1,25 mg/dag en de maximale dagdosering 5 mg; het geneesmiddel moet enkele uren na de dialysesessie worden toegediend.

Patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2)

Bij patiënten met leverinsufficiëntie mag de behandeling met Ramipril Sandoz alleen onder nauwgezette medische supervisie worden gestart en is de maximale dagdosering 2,5 mg Ramipril Sandoz.

Ouderen

De initiële doseringen moeten lager zijn en de verdere verhoging van de dosering moet geleidelijker gebeuren gezien de hogere kans op bijwerkingen, vooral bij hoogbejaarde en kwetsbare patiënten. Een lagere initiële dosering van 1,25 mg ramipril moet worden overwogen.

Pediatrische populatie

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

De thans beschikbare gegevens over ramipril worden beschreven in rubrieken 4.8, 5.1, 5.2 en 5.3, maar er kunnen geen specifieke aanbevelingen voor de dosering worden geformuleerd.

Wijze van toediening

Oraal gebruik

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of andere ACE-remmers (remmers van het angiotensineconverterende enzym)

- Voorgeschiedenis van angio-oedeem (hereditair, idiopathisch of als gevolg van een vroeger angio-oedeem met ACE-remmers of AIIRA's)
- Extracorporale behandeling dit leidt tot contact van bloed met negatief geladen oppervlakken (zie rubriek 4.5)
- Significante bilaterale nierarteriestenose of nierarteriestenose van een solitaire functionele nier
- 2e en 3e trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6)
- Ramipril mag niet worden gebruikt bij patiënten met hypotensie of een hemodynamisch instabiele toestand.
- Gelijktijdig gebruik van Ramipril Sandoz met producten die aliskiren bevatten, 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 Sandoz 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

Speciale populaties

- *Zwangerschap*: ACE-remmers zoals ramipril en angiotensine II-receptorantagonisten (AIIRA's) mogen niet tijdens de zwangerschap worden gestart. Tenzij een verdere behandeling met een ACE-remmer/AIIRA essentieel wordt geacht, moeten patiënten die een zwangerschap plannen, worden overgeschakeld op andere antihypertensiva waarvan het veiligheidsprofiel bij gebruik tijdens de zwangerschap is vastgesteld. Als een zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met ACE-remmers/AIIRA's onmiddellijk worden stopgezet en moet, indien van toepassing, een alternatieve behandeling worden gestart (zie rubrieken 4.3 en 4.6).
- *Patiënten die een bijzonder risico lopen op hypotensie*
 - *Patiënten met een sterk geactiveerd renine-angiotensine-aldosteronsysteem*
Patiënten met een sterk geactiveerd renine-angiotensine-aldosteronsysteem lopen een risico op een acute, sterke daling van de bloeddruk en een verslechtering van de nierfunctie wegens ACE-remming, vooral als een ACE-remmer of een concomitant diureticum voor de eerste keer wordt gegeven of bij de eerste verhoging van de dosering.

Een significante activering van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem is te verwachten en medische supervisie met inbegrip van monitoring van de bloeddruk is noodzakelijk, bijvoorbeeld bij:

- patiënten met ernstige hypertensie
- patiënten met gedecompenseerd congestief hartfalen
- patiënten met hemodynamisch relevante stoornissen van de instroom of de uitstroom van het linkerventrikel (bijv. aorta- of mitralisstenose)
- patiënten met een unilaterale nierarteriestenose met een tweede functionele nier
- patiënten bij wie er vocht- of zoutdepletie is of kan optreden (met inbegrip van patiënten die diuretica krijgen)
- patiënten met levercirrose en/of ascites
- patiënten die een grote operatie ondergaan of tijdens anesthesie met middelen die hypotensie veroorzaken.

Over het algemeen wordt aanbevolen om uitdroging, hypovolemie of zoutdepletie te corrigeren voor de behandeling wordt gestart (bij patiënten met hartfalen moet een dergelijke corrigerende actie zorgvuldig worden afgewogen tegen het risico op volumeoverbelasting).

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

Er zijn aanwijzingen dat het gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine-II-receptorblokkers of aliskiren het risico verhogen op hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (waaronder ook acuut nierfalen). Dubbele blokkade van het RAAS door middel van gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine-II-receptorblokkers of aliskiren wordt daarom niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Als een dubbele blokkade absoluut noodzakelijk is, dient dit enkel te gebeuren onder specialistisch toezicht en dienen de nierfunctie, de elektrolyten niveaus en de bloeddruk nauwgezet en frequent in de gaten gehouden te worden.

ACE-remmers en angiotensine-II-receptorblokkers mogen niet gelijktijdig gebruikt worden bij patiënten met diabetische nefropathie.

- Voorbijgaand of persisterend hartfalen na MI

- Patiënten die een risico op hart- of hersenischemie lopen in geval van acute hypotensie
De initiële fase van de behandeling moet gebeuren onder speciale medische supervisie.

- *Oudere patiënten*

Zie rubriek 4.2.

Heelkunde

Het wordt aanbevolen een behandeling met remmers van het angiotensineconverterende enzym zoals ramipril waar mogelijk één dag voor de operatie te onderbreken.

Monitoring van de nierfunctie

De nierfunctie moet worden gemeten voor en tijdens de behandeling en de dosering moet worden aangepast, vooral de eerste weken van de behandeling. Bijzonder zorgvuldige monitoring is vereist bij patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2). Er is een risico op achteruitgang van de nierfunctie, vooral bij patiënten met congestief hartfalen of na een niertransplantatie.

Angio-oedeem

Angio-oedeem werd gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld 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 Sandoz worden gestart. Behandeling met Ramipril Sandoz 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.

Intestinaal angio-oedeem werd gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld met ACE-remmers waaronder ramipril (zie rubriek 4.8). Die patiënten vertoonden buikpijn (met of zonder nausea of braken).

In geval van angio-oedeem moet ramipril worden stopgezet.

Er moet meteen een noodbehandeling worden gestart. De patiënt moet gedurende minstens 12 tot 24 uur in observatie worden gehouden en mag pas worden ontslagen als de symptomen volledig verdwenen zijn.

Anafylactische reacties tijdens desensibilisatie

De waarschijnlijkheid en de ernst van anafylactische en anafylactoïde reacties op insectengif en andere allergenen nemen toe onder ACE-remming. Een tijdelijke onderbreking van ramipril moet worden overwogen voor de desensibilisatie.

Monitoring van elektrolyten: hyperkaliëmie

Hyperkaliëmie werd waargenomen bij sommige patiënten die werden behandeld met ACE-remmers waaronder ramipril. ACE-remmers kunnen hyperkaliëmie veroorzaken door onderdrukking van de vrijgave van aldosteron. Bij patiënten met een normale nierfunctie is het effect doorgaans niet significant. Hyperkaliëmie kan echter voorkomen bij patiënten met een verminderde nierfunctie, patiënten ouder dan 70 jaar, patiënten met een ongecontroleerde diabetes mellitus, patiënten met condities zoals uitdroging, acute hartdecompensatie en metabole acidose en/of bij patiënten die kaliumsupplementen (waaronder zoutvervangers), kaliumsparende diuretica, trimethoprim of cotrimoxazol ook bekend als trimethoprim/sulfamethoxazol of, in het bijzonder, aldosteronantagonisten of angiotensinereceptorblokkers gebruiken. Kaliumsparende diuretica en angiotensinereceptorblokkers dienen met voorzichtigheid toegepast te worden bij patiënten die ACE-remmers gebruiken, waarbij de serumkaliumspiegels en de nierfunctie gemonitord moeten worden (zie rubriek 4.5).

Monitoring van 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 wordt aanbevolen de serumnatriumconcentratie regelmatig te controleren bij ouderen en andere patiënten met risico op hyponatriëmie.

Neutropenie/agranulocytose

Neutropenie/agranulocytose, trombocytopenie en anemie werden zelden gezien en ook werd beenmergdepressie gerapporteerd. Het wordt aanbevolen het aantal witte bloedcellen te volgen om een mogelijke leukopenie te detecteren. Frequentere monitoring wordt aangeraden in de beginfase van de behandeling en bij patiënten met een verminderde nierfunctie, patiënten met een concomitante collageenziekte (bijv. lupus erythematosus of sclerodermie) en patiënten die worden behandeld met andere geneesmiddelen die veranderingen van het bloedbeeld kunnen veroorzaken (zie rubrieken 4.5 and 4.8).

Etnische verschillen

ACE-remmers veroorzaken vaker angio-oedeem bij zwarte dan bij niet-zwarte patiënten. Zoals andere ACE-remmers zou ramipril minder doeltreffend kunnen zijn bij het verlagen van de bloeddruk bij zwarte dan bij niet-zwarte patiënten, mogelijk wegens een hogere prevalentie van hypertensie met een laag reninegehalte bij zwarten met hypertensie.

Hoest

Hoest werd gerapporteerd bij gebruik van ACE-remmers. De hoest is typisch niet-productief en persisterend en verdwijnt na stopzetting van de behandeling. Hoest door ACE-remmers moet deel uitmaken van de differentiële diagnose van hoest.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Klinische studies hebben aangetoond dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) door middel van het gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine-II-receptorblokkers of aliskiren geassocieerd is met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (waaronder ook acuut nierfalen) in vergelijking met een middel dat eenzijdig het RAAS beïnvloedt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

Combinatie die gecontra-indiceerd zijn

Extracorporale behandelingen die leiden tot contact van bloed met negatief geladen oppervlakken zoals dialyse of hemofiltratie met bepaalde high-fluxmembranen (bv. polyacrylonitrilmembranen) en low density lipoproteïne-afereze met dextraansulfaat gezien het verhoogde risico op ernstige anafylactoïde reacties (zie rubriek 4.3). Als een dergelijke behandeling vereist is, moet worden overwogen om een ander type dialysemembraan of een andere klasse van antihypertensiva te gebruiken.

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

Voorzorgen bij gebruik

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

Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers: hoewel het serumkalium gewoonlijk binnen de normaalwaarden blijft, kan hyperkaliëmie optreden bij sommige patiënten die met ramipril 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 met andere middelen die het serumkalium verhogen, zoals trimethoprim en cotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), omdat bekend is dat trimethoprim een kaliumsparende diureticum is zoals amiloride. Daarom wordt een combinatie van ramipril 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 (bv. diuretica) en andere stoffen die de bloeddruk kunnen verlagen (bv. nitraten, tricyclische antidepressiva, anesthetica, acute alcoholinname, baclofen, alfuzosine, doxazosine, prazosine, tamsulosine, terazosine): potentiëring van het risico op hypotensie is te verwachten (zie rubriek 4.2 voor diuretica).

Vasopressorsympathicomimetica en andere stoffen (bijv. isoproterenol, dobutamine, dopamine, adrenaline), die het bloeddrukverlagende effect van ramipril kunnen verminderen: monitoring van de bloeddruk wordt aanbevolen.

Allopurinol, immunosuppressiva, corticosteroiden, procainamide, cytostatica en andere stoffen die het aantal bloedcellen kunnen veranderen: hogere waarschijnlijkheid van hematologische reacties (zie rubriek 4.4).

Lithiumzouten: de excretie van lithium kan afnemen door ACE-remmers en daardoor kan de lithiumtoxiciteit toenemen. De lithiumspiegels moeten worden gevolgd.

Antidiabetica met inbegrip van insuline: er kunnen hypoglykemische reacties optreden. Monitoring van de glykemie wordt aanbevolen.

Niet-steroïdale ontstekingsremmende geneesmiddelen en acetylsalicylzuur: een vermindering van het bloeddrukverlagende effect van Ramipril Sandoz is te verwachten. Bovendien kan een concomitante behandeling van ACE-remmers en NSAID's leiden tot een hoger risico op verergering van de nierfunctie en tot een stijging van het serumkalium.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

De epidemiologische aanwijzingen van het risico op teratogeniciteit na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap zijn niet conclusief; een kleine toename van het risico kan evenwel niet worden uitgesloten. Tenzij verdere behandeling met een ACE-remmer essentieel wordt geacht, moeten patiënten die een zwangerschap plannen, worden overgeschakeld op andere antihypertensiva waarvan het veiligheidsprofiel bij gebruik tijdens de zwangerschap is vastgesteld. Als een zwangerschap wordt gediagnosticeerd, moet de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk worden stopgezet en indien van toepassing, moet een andere behandeling worden gestart. Blootstelling aan een behandeling met ACE-remmers/angiotensine II-receptorantagonisten (AIIRA) tijdens het tweede en het derde trimester veroorzaakt humane foetotoxiciteit (verminderde nierfunctie, oligohydramnion, tragere verbening van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie). (Zie ook 5.3 "Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek"). Als er blootstelling aan een ACE-remmer heeft plaatsgevonden tijdens het tweede trimester van de zwangerschap, wordt een echografische controle van de nierfunctie en de schedel aanbevolen. Pasgeborenen van wie de moeders ACE-remmers hebben ingenomen, moeten van dichtbij worden geobserveerd op hypotensie, oligurie en hyperkaliëmie (zie ook rubrieken 4.3 en 4.4).

Borstvoeding

Aangezien er onvoldoende informatie is over het gebruik van ramipril tijdens de periode van borstvoeding (zie rubriek 5.2), wordt ramipril niet aanbevolen en zijn andere behandelingen met een beter bewezen veiligheidsprofiel tijdens de periode van borstvoeding te verkiezen, vooral bij het geven van borstvoeding aan een pasgeborene of een te vroeg geboren zuigeling.

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

Sommige bijwerkingen (bv. symptomen van daling van de bloeddruk zoals duizeligheid) kunnen het concentratie- en reactievermogen van de patiënt verstoren en dus een risico inhouden in situaties waarin die vermogens van bijzonder belang zijn (bv. een voertuig of machines bedienen).

Dat kan vooral gebeuren bij de start van de behandeling of bij overschakeling van andere preparaten. Na de eerste dosis of latere verhogingen van de dosering is het de eerste uren niet raadzaam om te rijden of machines te bedienen.

4.8. Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het veiligheidsprofiel van ramipril omvat een persisterende kriebelhoest en reacties door hypotensie. Ernstige bijwerkingen omvatten angio-oedeem, hyperkaliëmie, nier- of leverinsufficiëntie, pancreatitis, ernstige huidreacties en neutropenie/agranulocytose.

Getabelleerde lijst van bijwerkingen

De frequentie van bijwerkingen wordt gedefinieerd volgens de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentie categorie worden de bijwerkingen gepresenteerd in dalende volgorde van ernst.

Frequentie / Systeemorgaan-klasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
<u>Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen</u>		Eosinofilie	Daling van het aantal witte bloedcellen (met inbegrip van neutropenie of agranulocytose), daling van het aantal rode bloedcellen, gedaald hemoglobine, gedaald aantal bloedplaatjes		Beenmergfalen, pancytopenie, hemolytische anemie
<u>Immuunsysteem-aandoeningen</u>					Anafylactische of anafylactoïde reacties, verhoogde antinucleaire factor
<u>Endocriene aandoeningen</u>					Syndroom van inadequate antidiuretisch-hormoon-secretie (SIADH)
<u>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</u>	Verhoogd kaliumgehalte in het bloed	Anorexie, verminderde eetlust			Gedaald natrium in het bloed
<u>Psychische stoornissen</u>		Depressieve stemming, angst, zenuwachtigheid, rusteloosheid, slaapstoornis waaronder somnolentie	Verwardheid		Aandachtsstoornis
<u>Zenuwstelsel-aandoeningen</u>	Hoofdpijn, duizeligheid	Vertigo, paresthesie, ageusie, dysgeusie	Tremor, evenwichtsstoornis		Hersenischemie met inbegrip van ischemisch CVA en transient ischaemic attack, gestoorde psychomotorische vaardigheden, branderig gevoel, parosmie
<u>Oog-aandoeningen</u>		Gezichtsstoornis met inbegrip van	Conjunctivitis		

		wazig zicht			
<u>Evenwichts- orgaan- en ooraan- doeningen</u>			Gehoordaling, tinnitus		
<u>Hart- aandoeningen</u>		Myocard- ischemie met inbegrip van angina pectoris of myocardinfarct, tachycardie, aritmie, hartkloppingen, perifeer oedeem			
<u>Bloedvat- aandoeningen</u>	Hypotensie, orthostatische bloeddrukdaling, syncope	Flushing	Bloedvatstenose, hypoperfusie, vasculitis		Raynaud- fenomeen
<u>Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen</u>	Niet-productieve prikkelhoest, bronchitis, sinusitis, dyspneu	Bronchospasme met inbegrip van verergering van astma, neusstuwung			
<u>Maag- darmstelsel- aandoeningen</u>	Maag- darmonsteking, spijsverterings- stoornissen, buiklast, dyspepsie, diarree, nausea, braken	Pancreatitis (zeer uitzonderlijk zijn fatale gevallen gerapporteerd met ACE- remmers), verhoogde pancreas- enzymen, angio- oedeem van de dunne darm, bovenbuikpijn met inbegrip van gastritis, constipatie, droge mond	Glossitis		Afteuze stomatitis
<u>Lever- en galaan- doeningen</u>		Leverenzymen en/of geconjugeerde bilirubine verhoogd	Cholestatische icterus, hepatocellulaire schade		Acuut leverfalen, cholestatische of cytolytische hepatitis (zeer uitzonderlijk met fatale afloop).
<u>Huid- en onderhuid- aandoeningen</u>	Rash, vooral maculopapuleuze rash	Angio-oedeem; zeer uitzonderlijk kan de luchtweg- obstructie als gevolg van het angio-oedeem fataal aflopen; jeuk, hyperhidrose	Exfoliatieve dermatitis, urticaria, onycholyse,	Fotosensitiviteits- reactie	Toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnson- syndroom, erythema multiforme, pemfigus, verergering van psoriasis, psoriasisachtige dermatitis, pemfigoïd of lichenoid exantheem of

					enantheem, alopecia
<u>Skeletspier- stelsel- en bindweefsel- aandoeningen</u>	Spierspasmen, spierpijn	Gewrichtspijn			
<u>Nier- en urine- aandoeningen</u>		Nierinsuffi- ciëntie met inbegrip van acuut nierfalen, verhoogde urineproductie, verergering van een vooraf bestaande proteïnurie, verhoogd bloedureum, verhoogd bloedcreatinine			
<u>Voortplantings- stelsel- en borstaan- doeningen</u>		Vorbijgaande erectiestoornissen , verminderde libido			Gynaecomastie
<u>Algemene aandoeningen en toedienings- plaats- stoornissen</u>	Pijn in de borstkas, vermoeidheid	Pyrexie	Asthenie		

Pediatrische populatie

In 2 klinische studies werd de veiligheid van ramipril gecontroleerd bij 325 kinderen en adolescenten in de leeftijd van 2-16 jaar. Hoewel de aard en de ernst van de bijwerkingen vergelijkbaar waren met die bij volwassenen, was de frequentie van de volgende bijwerkingen hoger bij de kinderen:

- Tachycardie, neusstuwing en rinitis, “vaak” (d.w.z. $\geq 1/100$ tot $< 1/10$) in de pediatrie populatie en “soms” (d.w.z. $\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$) in de volwassen populatie.
- Conjunctivitis “vaak” (d.w.z. $\geq 1/100$ tot $< 1/10$) in de pediatrie populatie en “zelden” (d.w.z. $\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$) in de volwassen populatie.
- Tremor en urticaria “soms” (d.w.z. $\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$) in de pediatrie populatie en “zelden” (d.w.z. $\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$) in de volwassen populatie.

Het algemene veiligheidsprofiel van ramipril bij pediatrie 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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, B-1000 BRUSSEL Madou, Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg.be.

4.9. Overdosering

Symptomen

Mogelijke symptomen van overdosering met ACE-remmers zijn: te sterke perifere vasodilatatie (met uitgesproken hypotensie, shock), bradycardie, elektrolytenstoornissen en nierfalen.

Behandeling

De patiënt moet dan nauwlettend worden gevolgd en de behandeling moet symptomatisch en ondersteunend zijn. Aanbevolen maatregelen zijn primaire ontgiftiging (maagspoeling, toediening van adsorbentia) en maatregelen om de hemodynamische stabiliteit te herstellen, met inbegrip van toediening van alfa-1-adrenerge agonisten of toediening van angiotensine II (angiotensinamide). Ramiprilaat, de actieve metabooliet van ramipril, wordt door hemodialyse slecht uit de algemene bloedsomloop verwijderd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: middelen die inwerken op het renini-angiotensine-systeem, ACE-remmers, gewoon, ATC-code C09AA05.

Werkingsmechanisme

Ramiprilaat, de actieve metabooliet van de prodrug ramipril, remt het enzym dipeptidylcarboxypeptidase I (synoniemen: angiotensineconverterend enzym, kininase II). In het plasma en weefsels katalyseert dat enzym de omzetting van angiotensine I tot de actieve vaatvernauwende stof angiotensine II en de afbraak van de actieve vasodilatator bradykinine. Verminderde vorming van angiotensine II en remming van de afbraak van bradykinine leiden tot vasodilatatie.

Aangezien angiotensine II ook de afgifte van aldosteron stimuleert, veroorzaakt ramiprilaat een daling van de aldosteronsecretie. De gemiddelde respons op ACE-remmers in monotherapie was lager bij zwarte (Afro-Caribische) patiënten met hypertensie (gewoonlijk een populatie met een laagreninehypertensie) dan bij niet-zwarte patiënten.

Farmacodynamische effecten

Bloeddrukverlagende eigenschappen

Toediening van ramipril veroorzaakt een sterke daling van de perifere arteriële weerstand. Doorgaans zijn er geen sterke veranderingen van de renale plasmaflow en de glomerulusfiltratiesnelheid.

Toediening van ramipril aan patiënten met hypertensie leidt tot een daling van de bloeddruk in liggende en staande houding zonder compensatoire stijging van de hartfrequentie.

Bij de meeste patiënten wordt het begin van het bloeddrukverlagende effect duidelijk 1 tot 2 uur na orale toediening. Het piekeffect van een enkele dosis wordt gewoonlijk bereikt 3 tot 6 uur na orale toediening. Het bloeddrukverlagende effect van een enkele dosis duurt gewoonlijk 24 uur.

Het maximale bloeddrukverlagende effect bij voortzetting van de behandeling met ramipril wordt doorgaans duidelijk na 3 tot 4 weken. Het is aangetoond dat het bloeddrukverlagende effect gehandhaafd blijft tijdens een langetermijnbehandeling van 2 jaar.

Plotselinge stopzetting van ramipril veroorzaakt geen snelle en sterke reboundstijging van de bloeddruk.

Hartfalen:

In combinatie met een klassieke behandeling met diuretica en optioneel hartglycosiden is ramipril doeltreffend gebleken bij patiënten in een functionele NYHA-klasse II-IV (New York Heart Association). Het geneesmiddel heeft gunstige effecten op de cardiale hemodynamiek (daling van de linker- en de rechterventrikelvullingsdruk, daling van de totale perifere vaatweerstand, stijging van het hartdebiet en betere cardiale index). Het verminderde ook de neuro-endocriene activering.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Cardiovasculaire preventie/nefroprotectie:

Er werd een preventieve, placebogecontroleerde studie (de HOPE-studie) uitgevoerd waarin ramipril werd toegevoegd aan een standaardbehandeling bij meer dan 9.200 patiënten. De studie werd uitgevoerd bij patiënten met een verhoogd risico op hart- en vaataandoeningen wegens atherotrombotische cardiovasculaire ziekte (voorgeschiedenis van coronair hartlijden, CVA of perifeer vaatlijden) of diabetes mellitus met nog minstens één extra risicofactor (gedocumenteerde microalbuminurie, hypertensie, verhoogde totale cholesterolconcentratie, lage HDL-cholesterolconcentratie of roken).

In de studie werd aangetoond dat ramipril het primaire eindpunt, een samengesteld eindpunt van myocardinfarct, cardiovasculaire sterfte en CVA, evenals de afzonderlijke items van dat eindpunt verlaagde.

De HOPE-studie: belangrijkste resultaten

	Ramipril	Placebo	Relatief risico (95% betrouwbaarheidsinterval)	p-waarde
	%	%		
Alle patiënten	n = 4.645	n = 4.652		
Primair samengesteld eindpunt	14,0	17,8	0,78 (0,70-0,86)	< 0,001
Myocardinfarct	9,9	12,3	0,80 (0,70-0,90)	< 0,001
Cardiovasculaire sterfte	6,1	8,1	0,74 (0,64-0,87)	< 0,001
CVA	3,4	4,9	0,68 (0,56-0,84)	< 0,001
Secundaire eindpunten				
Totale sterfte	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005
Noodzaak tot revascularisatie	16,0	18,3	0,85 (0,77-0,94)	0,002
Ziekenhuisopname wegens instabiele angina	12,1	12,3	0,98 (0,87-1,10)	NS
Ziekenhuisopname wegens hartfalen	3,2	3,5	0,88 (0,70-1,10)	0,25
Complicaties als gevolg van diabetes	6,4	7,6	0,84 (0,72-0,98)	0,03

In de MICRO-HOPE-studie, een vooraf gedefinieerde substudie van de HOPE-studie, werd het effect van toevoeging van ramipril 10 mg aan het huidige medische schema onderzocht versus een placebo bij 3.577 patiënten van 55 jaar of ouder (geen bovenste leeftijdslimiet), overwegend type 2-diabetespatiënten (en minstens een andere CV risicofactor), met een normale of verhoogde bloeddruk. Bij de primaire analyse werd aangetoond dat 117 (6,5 %) van de deelnemers in de ramiprilgroep en 149 (8,4 %) van de deelnemers in de placebogroep een duidelijke nefropathie hadden ontwikkeld, wat overeenstemde met een RRR van 24%; 95% BI [3-40], $p = 0,027$.

In de REIN-studie, een multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie met parallelle groepen, werd het effect van een behandeling met ramipril op de snelheid van daling van de glomerulusfiltratiesnelheid (GFR) onderzocht bij 352 patiënten met een normale of verhoogde bloeddruk (18-70 jaar oud) en een lichte (d.w.z. gemiddelde urinaire eiwitexcretie > 1 en < 3 g/24 uur) of een ernstige proteïnurie (≥ 3 g/24 uur) wegens een chronische niet-diabetische nefropathie. Beide subpopulaties werden prospectief gestratificeerd.

Bij de hoofdanalyse van patiënten met de zwaarste proteïnurie (stratum dat voortijdig werd stopgezet wegens de gunstige effecten in de ramiprilgroep) werd aangetoond dat de gemiddelde snelheid van daling van de GFR per maand lager was met ramipril dan met de placebo; $- 0,54$ (0,66) vs. $- 0,88$ (1,03) ml/min/maand, $p = 0,038$. Het verschil tussen de groepen was dus $0,34$ [0,03-0,65] per maand en ongeveer 4 ml/min/jaar; 23,1% van de patiënten in de ramiprilgroep bereikte het gecombineerde

secundaire eindpunt van verdubbeling van de initiële serumcreatinineconcentratie en/of terminale nierinsufficiëntie (ESRD) (noodzaak tot dialyse of niertransplantatie) vs. 45,5% in de placebogroep ($p = 0,02$).

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

Twee grote gerandomiseerde, gecontroleerde studies (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) en VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hebben het gecombineerd gebruik van een ACE-remmer met een angiotensine-II-receptorblokker bestudeerd.

ONTARGET werd uitgevoerd bij patiënten met een geschiedenis van cardiovasculaire of cerebrovasculaire ziekte, of met diabetes mellitus type 2 die ook tekenen vertoonden van eindorgaanschade. VA NEPHRON-D werd uitgevoerd bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en diabetische nefropathie.

Deze studies hebben geen significant gunstig effect aangetoond op de nier- en/of cardiovasculaire uitkomsten en mortaliteit. Er werd wel een verhoogd risico vastgesteld op hyperkaliëmie, acuut nierfalen en/of hypotensie in vergelijking met monotherapie. Deze resultaten zijn ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine-II-receptorblokkers gezien hun gelijkaardige farmacodynamische eigenschappen.

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was een studie naar het voordeel van de toevoeging van aliskiren aan een standaardbehandeling van een ACE-remmer of een angiotensine-II-receptorblokker bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en chronische nierziekte, cardiovasculaire ziekte of beide. De studie werd gestaakt ten gevolge van een verhoogd risico op bijwerkingen. Cardiovasculaire sterfte en beroertes kwamen beide frequenter voor in de aliskirengroep dan in de placebogroep. Bijwerkingen en ernstige bijwerkingen van belang (hyperkaliëmie, hypotensie en nierstoornissen) zijn ook frequenter gerapporteerd bij de aliskirengroep dan bij de placebogroep.

Secundaire preventie na een acuut myocardinfarct

De AIRE-studie werd uitgevoerd bij meer dan 2.000 patiënten met voorbijgaande/persisterende klinische tekenen van hartfalen na een gedocumenteerd myocardinfarct. De behandeling met ramipril werd gestart 3 tot 10 dagen na het acute myocardinfarct. In de studie werd aangetoond dat de sterfte na een gemiddelde follow-up van 15 maanden 16,9% was bij de patiënten die met ramipril werden behandeld, en 22,6% bij de patiënten die met de placebo werden behandeld. Dat komt neer op een absolute daling van de mortaliteit met 5,7% en een daling van het relatieve risico met 27% (95% BI [11-40%]).

Pediatrische populatie

In een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische studie bij 244 pediatrie patiënten met hypertensie (73% primaire hypertensie) in de leeftijd van 6-16 jaar kregen patiënten een lage, een middelmatige of een hoge dosering van ramipril om plasmaconcentraties van ramiprilaat te verkrijgen die volgens het lichaamsgewicht overeenstemden met een dosering bij volwassenen van 1,25 mg, 5 mg en 20 mg. Na 4 weken verlaagde ramipril de systolische bloeddruk (eindpunt) niet, maar in de hoogste dosis verlaagde het wel de diastolische bloeddruk. Zowel de middelmatige als de hoge dosering van ramipril verlaagde de systolische en de diastolische bloeddruk significant bij kinderen met een bevestigde hypertensie.

Dat effect werd niet gezien in een gerandomiseerde, dubbelblinde, dosisverhogings- en stopzettingsstudie van 4 weken bij 218 pediatrie patiënten in de leeftijd van 6-16 jaar (75% primaire hypertensie), bij wie zowel de diastolische als de systolische bloeddruk een matige rebound vertoonde, maar geen statistisch significante terugkeer tot de beginwaarde en dat met de drie geteste doseringsniveaus: lage dosering [(0,625 mg - 2,5 mg), middelmatige dosering (2,5 mg - 10 mg) en

hoge dosering (5 mg - 20 mg)] ramipril volgens het lichaamsgewicht. Ramipril veroorzaakte geen lineaire dosisrespons in de onderzochte pediatrische populatie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt ramipril snel in het maag-darmkanaal geabsorbeerd; de piekplasmaconcentraties van ramipril worden binnen één uur bereikt. Op basis van de urinaire recuperatie bedraagt de absorptie minstens 56% en de absorptie wordt niet significant beïnvloed door de aanwezigheid van voedsel in het maag-darmkanaal. De biologische beschikbaarheid van de actieve metaboliet ramiprilaat na orale toediening van 2,5 mg en 5 mg ramipril is 45%.

De piekplasmaconcentraties van ramiprilaat, de enige actieve metaboliet van ramipril, worden bereikt 2-4 uur na inname van ramipril. De plasmaconcentraties van ramiprilaat in evenwichtstoestand na toediening van de gebruikelijke dosering van ramipril eenmaal per dag worden bereikt na ongeveer vier dagen behandeling.

Distributie

De serumeiwitbinding van ramipril is ongeveer 73% en die van ramiprilaat ongeveer 56%.

Biotransformatie

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

Eliminatie

De excretie van de metabolieten gebeurt vooral door de nieren.

De plasmaconcentraties van ramiprilaat dalen op polyfasische wijze. Gezien zijn krachtige, verzadigbare binding aan ACE en de trage dissociatie van het enzym heeft ramiprilaat een lange terminale eliminatiefase bij zeer lage plasmaconcentraties.

Na herhaalde toediening van ramipril eenmaal per dag was de effectieve halfwaardetijd van de ramiprilaatconcentraties 13-17 uur bij toediening van een dosering van 5-10 mg en langer bij toediening van een lagere dosering van 1,25-2,5 mg. Dat verschil is toe te schrijven aan de verzadigbare capaciteit van het enzym om ramiprilaat te binden.

Borstvoeding

Eén orale dosis van ramipril gaf een onmeetbaar lage spiegel van ramipril en zijn metabolieten in moedermelk. Het effect van multiple doses is evenwel niet bekend.

Patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

De renale excretie van ramiprilaat is verminderd bij patiënten met een verminderde nierfunctie en de renale klaring van ramiprilaat is evenredig aan de creatinineklaring. Dat resulteert in verhoogde plasmaconcentraties van ramiprilaat, die trager dalen dan bij proefpersonen met een normale nierfunctie.

Patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

Bij patiënten met een verminderde leverfunctie was het metabolisme van ramipril tot ramiprilaat vertraagd als gevolg van een verminderde activiteit van de leveresterasen en de plasmaconcentraties van ramipril bij die patiënten waren verhoogd. De piekconcentraties van ramiprilaat bij die patiënten verschillen echter niet van de concentraties die worden gezien bij proefpersonen met een normale leverfunctie.

Pediatrische populatie

Het farmacokinetische profiel van ramipril werd onderzocht bij 30 pediatrische hypertensieve patiënten in de leeftijd van 2-16 jaar die > 10 kg wogen. Na toediening van een dosis van 0,05 tot

0,2 mg/kg werd ramipril snel en sterk gemetaboliseerd tot ramiprilaat. De piekplasmaconcentraties van ramiprilaat werden binnen 2-3 uur bereikt. De klaring van ramiprilaat correleerde sterk met de log van het lichaamsgewicht ($p < 0,01$) en met de dosis ($p < 0,001$). De klaring en het distributievolume stegen in elke dosisgroep met de leeftijd van het kind.

De dosering van 0,05 mg/kg gaf bij kinderen blootstellingsniveaus die vergelijkbaar waren met die bij volwassenen die werden behandeld met ramipril 5 mg. De dosis van 0,2 mg/kg bij kinderen resulteerde in een blootstellingsniveau dat hoger was dan de maximale aanbevolen dosering van 10 mg per dag bij volwassenen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Orale toediening van ramipril veroorzaakte geen acute toxiciteit bij knaagdieren en honden. Er werden studies met chronische orale toediening uitgevoerd bij ratten, honden en apen. Bij de 3 diersoorten waren er aanwijzingen van verschuivingen van de plasma-elektrolyten en veranderingen van het bloedbeeld.

Als uitdrukking van de farmacodynamische activiteit van ramipril werd een sterke vergroting van het juxtaglomerulaire apparaat waargenomen bij honden en apen bij toediening van dagdoseringen van 250 mg/kg/d. Ratten, honden en apen verdroegen dagdoseringen van respectievelijk 2, 2,5 en 8 mg/kg/d zonder schadelijke effecten. Irreversibele nierschade werd waargenomen bij zeer jonge ratten die een enkele dosis ramipril hadden gekregen.

In studies van de reproductietoxiciteit bij ratten, konijnen en apen werden geen teratogene eigenschappen in het licht gesteld.

De vruchtbaarheid werd niet verstoord bij mannetjes- of wijfjesratten.

De toediening van ramipril aan wijfjesratten tijdens de foetale periode en de zoogperiode veroorzaakte irreversibele nierbeschadiging (dilatatie van het nierbekken) bij de jongen bij toediening van dagdoseringen van 50 mg/kg lichaamsgewicht of meer.

Bij uitgebreide mutageniciteitsonderzoeken met verscheidene testsystemen waren er geen aanwijzingen dat ramipril mutagene of genotoxische eigenschappen heeft.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose
Gepregelatiniseerd zetmeel
Siliciumdioxide neergeslagen
Glycine hydrochloride
Glycerol dibehenaat
Enkel voor 2,5 mg: geel ijzeroxide (E172)
Enkel voor 5 mg: rood ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Aluminium/aluminium strip
3 jaar

PP tablettencontainer en aluminium/aluminium blisterverpakkingen
2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten zijn verpakt in aluminium/aluminium strips, aluminium/aluminium blisterverpakkingen of in PP Tablettencontainers met HDPE sluiting, vervat in een kartonnen doos.

Verpakkingsgrootten:

Al/Al strips: 14, 28, 56, 98 tabletten

Al/Al blisterverpakkingen: 14, 28, 56, 98 tabletten

PP Tablettencontainers: 20, 28, 30, 50, 100 en 250 tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgroottes worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

Sandoz nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ramipril Sandoz 2.5 mg :

BE277611 (blisterverpakking) - BE277627 (tablettencontainer), BE293194 (strip)

Ramipril Sandoz 5 mg :

BE277636(blisterverpakking) – BE277645 (tablettencontainer), BE293203 (strip)

Ramipril Sandoz 10 mg :

BE277654 (blisterverpakking) – BE277663 (tablettencontainer), BE293212 (strip)

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

Datum van eerste vergunning: 30/01/2006

Datum van hernieuwing van de vergunning: 05/12/2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

03/2019

Datum van goedkeuring van de tekst: 03/2021