

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Co-Ramipril Sandoz 5 mg/25 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 5 mg ramipril en 25 mg hydrochloorthiazide.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Witte, langwerpige, platte, afgeschuinde tabletten, met een breukgleuf aan beide zijden. Inscriptie “R30” aan één kant.

De breukstreep is alleen om het breken te vergemakkelijken zodat het inslikken makkelijker gaat en niet voor de verdeling in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van hypertensie.

Deze vast gedoseerde combinatie is geïndiceerd bij patiënten van wie de bloeddruk niet goed onder controle is met ramipril alleen of hydrochloorthiazide alleen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Het wordt aanbevolen Co-Ramipril Sandoz eenmaal per dag in te nemen, telkens op hetzelfde tijdstip, gewoonlijk 's morgens.

Co-Ramipril Sandoz kan worden ingenomen voor, tijdens of na de maaltijden omdat voedselinname de biologische beschikbaarheid ervan niet verandert (zie rubriek 5.2).

Co-Ramipril Sandoz moet worden ingeslikt met vloeistof. Het mag niet worden gekauwd of geplet.

Volwassenen

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

Co-Ramipril Sandoz moet worden gestart in de laagste beschikbare dosis. Zo nodig kan de dosering geleidelijk worden verhoogd om de streefbloeddruk te bereiken; de maximale toegestane dosering is 10 mg ramipril en 25 mg hydrochloorthiazide per dag.

Speciale populaties

Patiënten die met diuretica worden behandeld

Bij patiënten die tevens met diuretica worden behandeld is voorzichtigheid geboden omdat hypotensie kan optreden na het starten van de behandeling. Er moet worden overwogen om de dosering van het diureticum te verlagen of om het diureticum stop te zetten voor een behandeling met Co-Ramipril Sandoz wordt gestart. Indien stoppen niet mogelijk is, wordt aanbevolen om een behandeling in te stellen met de laagst mogelijke dosis van ramipril (1,25 mg per dag) in een vrije combinatie. Het wordt aanbevolen om vervolgens over te schakelen naar een dagelijkse aanvangsdosis die niet hoger is dan 2,5 mg ramipril/12,5 mg hydrochloorthiazide.

Nierinsufficiëntie

Co-Ramipril Sandoz is gecontra-indiceerd bij ernstige nierinsufficiëntie gezien de hydrochloorthiazidecomponent (creatinineklaring < 30 ml/min) (zie rubriek 4.3).

Patiënten met een verminderde nierfunctie hebben lagere doseringen van Co-Ramipril Sandoz nodig. Patiënten met een creatinineklaring tussen 30 en 60 ml/min mogen alleen worden behandeld met de laagste vast gedoseerde combinatie van ramipril en hydrochloorthiazide na toediening van ramipril alleen. De maximale toegestane dosering is 5 mg ramipril en 25 mg hydrochloorthiazide per dag.

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met een lichte tot matige leverinsufficiëntie mag een behandeling met Co-Ramipril Sandoz alleen worden gestart onder nauw medisch toezicht en de maximale dagdosering is 2,5 mg ramipril en 12,5 mg hydrochloorthiazide. Co-Ramipril Sandoz is gecontra-indiceerd bij ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

Ouderen

De startdoseringen moeten lager zijn en de daarop volgende verhoging van de dosering dient geleidelijker te gebeuren gezien de hogere kans op bijwerkingen, vooral bij zeer oude en zwakke patiënten.

Pediatrische patiënten

Bij gebrek aan voldoende gegevens over de veiligheid en de werkzaamheid wordt Co-Ramipril Sandoz niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor andere ACE-remmers (remmer van het angiotensineconverterende enzym), andere thiazidediuretica, sulfonamiden of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Voorgeschiedenis van angio-oedeem (ereditair, idiopathisch of als gevolg van een vroeger angio-oedeem met ACE-remmers of angiotensine II-receptorantagonisten)
- Extracorporale behandelingen die leiden tot contact van bloed met negatief geladen oppervlakken (zie rubriek 4.5)
- Significante bilaterale nierarteriestenose of nierarteriestenose van een enkele functionerende nier
- 2e en 3e trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4 en 4.6).
- Borstvoeding (zie rubriek 4.6)
- Ernstige nierinsufficiëntie met een creatinineklaring lager dan 30 ml/min bij patiënten die niet worden gedialyseerd

- Klinisch relevante elektrolytenstoornissen die kunnen verergeren na behandeling met Co-Ramipril Sandoz (zie rubriek 4.4)
- Sterke vermindering van de leverfunctie
- Hepatische encefalopathie
- Het concomitante gebruik van Co-Ramipril Sandoz met geneesmiddelen die aliskiren bevatten, is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierfunctiestoornis (GFR < 60 ml/min./1,73 m²) (zie rubrieken 4.5 en 5.1)
- Gelijktijdig gebruik met sacubitril/valsartan. De behandeling met Co-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 of angiotensine II-receptorantagonisten (AIIRAs) mogen niet worden gestart tijdens de zwangerschap. Tenzij verdere behandeling met ACE-remmers/AIIRAs essentieel wordt geacht, moeten patiënten die een zwangerschap plannen, worden overgeschakeld op alternatieve antihypertensiva waarvan het veiligheidsprofiel bij gebruik tijdens de zwangerschap bewezen is. Als een zwangerschap wordt gediagnosticeerd, moet de behandeling met ACE-remmers/AIIRAs onmiddellijk worden stopgezet en zo gepast, moet een alternatieve behandeling worden gestart (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

□ *Patiënten die een bijzonder risico op hypotensie lopen*

- *Patiënten met een sterk geactiveerd renine-angiotensine-aldosteronsysteem*

Patiënten met een sterk geactiveerd renine-angiotensine-aldosteronsysteem lopen een risico op een acute, uitgesproken daling van de bloeddruk en verslechtering van de nierfunctie door 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 een hemodynamisch relevante stoornis van de instroom of de uitstroom van het linkerventrikel (bv. stenose van de aorta- of de mitralisklep)
- patiënten met een unilaterale nierarteriestenose met een tweede functionele nier
- patiënten bij wie vocht- of zoutdepletie bestaat of kan optreden (met inbegrip van patiënten met diuretica)
- patiënten met levercirrose en/of ascites
- patiënten die een grote operatie ondergaan of tijdens anesthesie met stoffen 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 echter zorgvuldig worden afgewogen tegen het risico op volumeoverbelasting).

- *Patiënten die een risico lopen op ischemie van het hart of de hersenen in geval van acute hypotensie*
De beginfase van de behandeling vereist speciale medische supervisie.

□ *Primair hyperaldosteronisme*

De combinatie ramipril + hydrochloorthiazide is niet de keuzebehandeling bij primair hyperaldosteronisme. Als ramipril + hydrochloorthiazide wordt gebruikt bij een patiënt met primair hyperaldosteronisme, is zorgvuldige monitoring van het plasmakalium vereist.

□ *Ouderen*

Zie rubriek 4.2.

□ *Leverinsufficiëntie*

Elektrolytenstoornissen door behandeling met diuretica zoals hydrochloorthiazide kunnen hepatische encefalopathie veroorzaken bij patiënten met leverlijden.

Heelkunde

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

De nierfunctie volgen

De nierfunctie moet worden gemeten voor en tijdens behandeling en de dosis moet worden aangepast, vooral tijdens de eerste weken van de behandeling. Zorgvuldige monitoring is vooral 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 of bij patiënten met renovasculair lijden met inbegrip van patiënten met een hemodynamisch relevante stenose van één nierslagader.

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met nierlijden kunnen thiaziden uremie uitlokken. Cumulatieve effecten van de werkzame stof kunnen optreden bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Als de patiënt een toenemende nierinsufficiëntie vertoont zoals blijkt uit een stijging van het ureumgehalte, is een zorgvuldige herevaluatie van de behandeling noodzakelijk en moet worden overwogen om de behandeling met diuretica stop te zetten (zie rubriek 4.3).

Storing van de elektrolytenbalans

Zoals bij andere patiënten die een behandeling met diuretica krijgen, is een periodieke bepaling van de serumelektrolyten vereist op geschikte tijdstippen.

Thiazides zoals hydrochloorthiazide kunnen een vocht- of elektrolytenstoornis (hypokaliëmie, hyponatriëmie en hypochloremische alkalose) veroorzaken. Hoewel hypokaliëmie kan optreden bij gebruik van thiazidediuretica, kan een gelijktijdige behandeling met ramipril de door diuretica veroorzaakte hypokaliëmie tegengaan. Het risico op hypokaliëmie is groter bij patiënten met levercirrose, bij patiënten met een snelle diurese, bij patiënten die inadequate elektrolyten krijgen, en bij patiënten die een concomitante behandeling krijgen met corticosteroiden of ACTH (zie rubriek 4.5). De eerste meting van het plasmakaliumgehalte moet worden uitgevoerd tijdens de eerste week na de start van de behandeling. Als er een laag kaliumgehalte wordt vastgesteld, is een correctie vereist.

Dilutionele hyponatriëmie kan optreden. Een daling van het natriumgehalte kan aanvankelijk asymptomatisch zijn en daarom moet het bloed regelmatig worden gecontroleerd. De controles moeten vaker gebeuren bij oudere patiënten en patiënten met cirrose.

Het is bewezen dat thiaziden de urinaire excretie van magnesium verhogen, wat kan resulteren in hypomagnesiëmie.

Monitoring van elektrolyten: hyperkaliëmie

ACE-remmers kunnen hyperkaliëmie veroorzaken door onderdrukking van de vrijgifte van aldosteron. Hyperkaliëmie werd waargenomen bij sommige patiënten die werden behandeld met ACE-remmers waaronder Co-Ramipril Sandoz. Bij patiënten met een normale nierfunctie is het effect doorgaans niet

significant. Hyperkaliëmie kan echter voorkomen bij patiënten met een verminderde nierfunctie en/of bij patiënten die kaliumsupplementen (waaronder zoutvervangers), kaliumsparende diuretica, trimethoprim of co-trimoxazol (ook bekend als trimethoprim/sulfamethoxazol) of, in het bijzonder, aldosteronantagonisten of angiotensinereceptorblokkers gebruiken. Kaliumsparende diuretica en angiotensinereceptorblokkers dienen met voorzichtigheid toegepast te worden bij patiënten die ACE-remmers gebruiken, waarbij de serumkaliumspiegels en de nierfunctie gemonitord moeten worden (zie rubriek 4.5).

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.

Hepatische encefalopathie

Elektrolytenstoornissen door behandeling met diuretica waaronder hydrochloorthiazide kunnen hepatische encefalopathie veroorzaken bij patiënten met leverlijden. De behandeling moet onmiddellijk worden stopgezet in geval van hepatische encefalopathie.

Hypercalciëmie

Hydrochloorthiazide stimuleert de calciumreabsorptie in de nieren en kan hypercalciëmie veroorzaken. Het kan interfereren met de test voor de bijnierfunctie.

Angio-oedeem

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

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd vanwege een verhoogd risico op angio-oedeem. Behandeling met sacubitril/valsartan mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis Co-Ramipril Sandoz worden gestart. Behandeling met Co-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 neprilysine (NEP)-remmers (zoals 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 NEP-remmers (zoals racecadotril), mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) of vildagliptine bij een patiënt die een ACE-remmer gebruikt.

In geval van angio-oedeem moet Co-Ramipril Sandoz worden stopgezet. Er moet meteen een spoedbehandeling worden ingesteld. De patiënt moet gedurende minstens 12 tot 24 uur in observatie worden gehouden en mag pas worden ontslagen na volledig herstel van de symptomen.

Intestinaal angio-oedeem werd gemeld bij patiënten die werden behandeld met ACE-remmers waaronder Co-Ramipril Sandoz (zie rubriek 4.8). Die patiënten vertoonden buikpijn (met of zonder nausea of braken). De symptomen van intestinaal angio-oedeem verdwenen na stopzetting van de ACE-remmer.

Anafylactische reacties tijdens desensibilisatie

De waarschijnlijkheid en de ernst van anafylactische en anafylactoïde reacties op insectengif en andere allergenen stijgt onder ACE-remming. Voor de desensibilisatie moet een tijdelijke onderbreking van Co-Ramipril Sandoz worden overwogen.

Neutropenie/agranulocytose

Neutropenie/agranulocytose werden zelden gezien en ook werd beenmergdepressie gemeld. Het wordt aanbevolen het aantal witte bloedcellen te volgen om een mogelijke leukopenie te detecteren. Frequentere monitoring is raadzaam in de initiële fase van de behandeling en bij patiënten met een verminderde nierfunctie, patiënten met een concomitante collageenziekte (bv. 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).

Choroïdale effusie, acute myopie en geslotenhoekglaucoom

Sulfonamide- of sulfonamidederivaten kunnen een idiosyncratische reactie veroorzaken die leidt tot choroïdale effusie met gezichtsvelddefect, een acute voorbijgaande myopie en een acuut geslotenhoekglaucoom. Mogelijke symptomen zijn een acute daling van de gezichtsscherpte of oogpijn en treden typisch op enkele uren tot weken na het starten van het geneesmiddel. Een onbehandeld acuut geslotenhoekglaucoom kan leiden tot een blijvend gezichtsverlies. De primaire behandeling bestaat erin hydrochloorthiazide zo snel mogelijk stop te zetten. Het kan nodig zijn een onmiddellijke medische of chirurgisch behandeling te overwegen als de oogdruk niet onder controle komt. Eén van de risicofactoren voor ontwikkeling van een acuut geslotenhoekglaucoom is een geschiedenis van allergie voor sulfonamiden of penicilline.

Niet-melanome huidkanker

Er is een verhoogd risico op niet-melanome huidkanker (NMSC) [basaalcelcarcinoom (BCC) en plaveiselcelcarcinoom (SCC)] bij blootstelling aan een toenemende cumulatieve dosis hydrochloorthiazide (HCTZ) waargenomen bij twee epidemiologische onderzoeken op basis van het Deense Nationaal Kankerregister. De fotosensibiliserende werking van HCTZ zou kunnen werken als een mogelijk mechanisme voor NMSC.

Patiënten die HCTZ innemen moeten worden geïnformeerd over het risico op NMSC en moet worden geadviseerd hun huid regelmatig te controleren op nieuwe laesies en verdachte huidlaesies onmiddellijk te melden. Er dienen mogelijke preventieve maatregelen zoals beperkte blootstelling aan zonlicht en uv-stralen en, in het geval van blootstelling, afdoende bescherming aan de patiënten te worden aanbevolen om het risico op huidkanker tot een minimum te beperken. Verdachte huidlaesies moeten onmiddellijk worden onderzocht, mogelijk met inbegrip van histologisch onderzoek van biopsieën. Het gebruik van HCTZ bij patiënten die eerder NMSC hebben gehad moet mogelijk ook worden heroverwogen (zie ook rubriek 4.8).

Etnische verschillen

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

Atleten

Hydrochloorthiazide kan een positieve uitkomst geven bij de dopingtest.

Metabole en endocriene effecten

Een behandeling met thiazides kan de glucosetolerantie verstoren. Bij diabetespatiënten kan een aanpassing van de dosis van insuline of orale antidiabetica vereist zijn. Een latente diabetes mellitus kan manifest worden tijdens behandeling met thiazides.

Een stijging van de cholesterol- en de triglyceridenspiegels werd in verband gebracht met behandeling met thiazidediuretica. Bij sommige patiënten die een behandeling met thiazides krijgen, kan hyperurikemie optreden of kan een duidelijke jicht worden uitgelokt.

Hoest

Hoest werd gemeld bij gebruik van ACE-remmers. De hoest is typisch een droge, persisterende kriebelhoest, die verdwijnt na stopzetting van de behandeling. Bij de differentiële diagnose van hoesten moet worden gedacht aan hoest door ACE-remmers.

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

Er zijn aanwijzingen dat het concomitante gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorblokkers of aliskiren het risico verhoogt op hypotensie, hyperkaliëmie en verminderde nierfunctie (waaronder acuut nierfalen). Dubbele blokkade van het RAAS door het gelijktijdige gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorblokkers of aliskiren wordt bijgevolg niet aangeraden (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Wanneer een behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, moet dit uitsluitend gebeuren onder het toezicht van een specialist met frequente en nauwgezette controle van de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk.

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

Acute respiratoire toxiciteit

Er zijn zeer zeldzame ernstige gevallen van acute respiratoire toxiciteit, waaronder 'acute respiratory distress'-syndroom (ARDS), gemeld na inname van hydrochloorthiazide. Longoedeem ontwikkelt zich doorgaans binnen minuten tot uren na inname van hydrochloorthiazide. Bij aanvang omvatten de symptomen dyspneu, koorts, verslechtering van de longfunctie en hypotensie. Als de diagnose ARDS wordt vermoed, dient de behandeling met Co-Ramipril Sandoz te worden gestaakt en een passende behandeling te worden gegeven. Hydrochloorthiazide mag niet worden toegediend aan patiënten bij wie eerder ARDS optrad na inname van hydrochloorthiazide.

Andere

Gevoeligheidsreacties kunnen optreden bij patiënten met of zonder voorgeschiedenis van allergie of bronchiaal astma. De mogelijkheid van exacerbatie of activering van systemische lupus erythematosus werd gemeld.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet; dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gegevens uit klinische onderzoeken hebben aangetoond dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) door het gelijktijdige gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorblokkers of aliskiren in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en verminderde nierfunctie (waaronder acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van één enkel middel dat het RAAS beïnvloedt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

Gecontra-indiceerde combinaties

Geneesmiddelen die het risico op angio-oedeem verhogen

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd vanwege het verhoogde risico op angio-oedeem (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Extracorporale behandelingen leidende 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 dialyseembraan of een andere klasse van antihypertensiva te gebruiken.

Voorzorgen bij gebruik

Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers en andere werkzame stoffen die het plasmakalium verhogen (met inbegrip van angiotensine II-receptorantagonisten, tacrolimus, ciclosporine, heparine): er kan hyperkaliëmie optreden; daarom is een nauwgezette monitoring van het serumkalium vereist.

Hoewel het serumkalium gewoonlijk binnen de normaalwaarden blijft, kan hyperkaliëmie optreden bij sommige patiënten die met Co-Ramipril Sandoz worden behandeld. Kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, triamtereen of amiloride), kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers kunnen een significante verhoging van het serumkalium veroorzaken. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van Co-Ramipril Sandoz met andere middelen die het serumkalium verhogen, zoals trimethoprim en co-trimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), omdat bekend is dat trimethoprim een kaliumsparende diureticum is zoals amiloride. Daarom wordt een combinatie van Co-Ramipril Sandoz 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 (adrenaline), die het bloeddrukverlagende effect van ramipril kunnen verminderen: monitoring van de bloeddruk wordt aanbevolen. Bovendien kan hydrochloorthiazide het effect van de vasopressieve sympathicomimetica afzwakken.

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. Concomitant gebruik van thiazidediuretica kan het risico op lithiumtoxiciteit doen toenemen en kan het al verhoogde risico op lithiumtoxiciteit met ACE-remmers nog verhogen. De combinatie van ramipril en hydrochloorthiazide met lithium wordt dan ook niet aanbevolen.

Antidiabetica met inbegrip van insuline: er kunnen hypoglykemische reacties optreden. Hydrochloorthiazide kan het effect van antidiabetica afzwakken. Daarom wordt een nauwgezette monitoring van de glykemie aanbevolen vooral tijdens de initiële fase van gelijktijdige toediening.

Niet-steroidale ontstekingsremmende middelen en acetylsalicylzuur: een vermindering van het bloeddrukverlagende effect van Co-Ramipril Sandoz is te verwachten. Daarom kan concomitante

behandeling van ACE-remmers en NSAID's leiden tot een hoger risico op verslechtering van de nierfunctie en tot een stijging van het serumkalium.

Orale anticoagulantia: het antistollingseffect kan verminderen door concomitant gebruik van hydrochloorthiazide.

Corticosteroiden, ACTH, amfotericine B, carbenoxolon, grote hoeveelheden zoethout, laxermiddelen (in geval van langdurig gebruik) en andere kaliuretische stoffen of stoffen die het plasmakalium verlagen: hoger risico op hypokaliëmie.

Digitalispreparaten, werkzame stoffen die het QT-interval verlengen, en antiaritmica: hun proaritmische werking kan toenemen of hun antiaritmische effect kan verminderen in geval van elektrolytenstoornissen (bv. hypokaliëmie, hypomagnesiëmie).

Methyldopa: hemolyse mogelijk.

Cholestyramine en andere enteraal toegediende ionenuitwisselaars: verminderde absorptie van hydrochloorthiazide. Sulfonamidediuretica moeten minstens één uur voor of vier tot zes uur na die geneesmiddelen worden ingenomen.

Curareachtige myorelaxantia: mogelijke intensivering en verlenging van het spierontspannende effect.

Calciumzouten en geneesmiddelen die het plasmacalcium verhogen: een stijging van de serumcalciumconcentratie is te verwachten bij concomitante toediening van hydrochloorthiazide; daarom is nauwgezette monitoring van het serumcalcium vereist.

Carbamazepine: risico op hyponatriëmie door een additief effect met hydrochloorthiazide.

Jodiumhoudende contraststoffen: in geval van uitdroging door diuretica met inbegrip van hydrochloorthiazide is er een hoger risico op acute nierinsufficiëntie, vooral bij gebruik van hoge doseringen van jodiumhoudende contraststoffen.

Penicilline: hydrochloorthiazide wordt in de distale tubuli uitgescheiden en verlaagt de excretie van penicilline.

Kinine: hydrochloorthiazide vermindert de excretie van kinine.

Geneesmiddelen die het risico op angio-oedeem verhogen: Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en een NEP-remmers (zoals racecadotril), mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) of vildagliptine kan een verhoogd risico geven op angio-oedeem. Voorzichtigheid is geboden bij het starten van de therapie (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Er kunnen geen duidelijke conclusies getrokken worden uit resultaten van epidemiologisch onderzoek naar de kans op teratogene effecten als gevolg van blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap; een kleine toename van het risico kan echter niet worden uitgesloten. Patiënten die een zwangerschap plannen, moeten omgezet worden op een andere antihypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap, tenzij het voortzetten van de behandeling met ACE-remmers noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld, dient de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk gestaakt te worden, en moet, indien nodig, begonnen worden met een alternatieve therapie.

Blootstelling aan een behandeling met ACE-remmers of angiotensine II-receptorantagonisten (sartanen) tijdens het tweede en derde trimester veroorzaakt humane foetotoxiciteit (verminderde nierfunctie, oligohydramnion, tragere verbening van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie). (Zie ook rubriek 5.3). Als blootstelling vanaf het tweede trimester van de zwangerschap heeft plaatsgevonden, wordt een echoscopie van de nierfunctie en de schedel aanbevolen. Pasgeborenen van wie de moeders ACE-remmers hebben ingenomen, moeten nauwgezet worden gecontroleerd op hypotensie, oligurie en hyperkaliëmie (zie ook rubrieken 4.3 en 4.4).

Hydrochloorthiazide kan bij langdurige blootstelling tijdens het derde trimester van de zwangerschap foetoplacentaire ischemie en een risico op groeiachterstand veroorzaken. Voorts zijn zeldzame gevallen van hypoglykemie en trombocytopenie gerapporteerd bij pasgeborenen in geval van blootstelling op het einde van de zwangerschap. Hydrochloorthiazide kan het plasmavolume en de uteroplacentaire doorbloeding verminderen.

Borstvoeding

Co-Ramipril Sandoz is gecontra-indiceerd tijdens de periode van borstvoeding.

Ramipril en hydrochloorthiazide worden in zodanige mate uitgescheiden in de moedermelk dat effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen waarschijnlijk zijn als therapeutische doseringen van ramipril en hydrochloorthiazide worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven. Er is onvoldoende informatie over het gebruik van ramipril tijdens de periode van borstvoeding, en alternatieve behandelingen met een beter bewezen veiligheidsprofiel tijdens de periode van borstvoeding zijn te verkiezen, vooral bij het geven van borstvoeding aan een pasgeboren of premature zuigeling.

Hydrochloorthiazide wordt bij de mens in de moedermelk uitgescheiden. Thiaziden tijdens de periode van borstvoeding bij moeders die borstvoeding geven, zijn in verband gebracht met een daling of zelfs onderdrukking van de melkproductie. Overgevoeligheid voor werkzame stoffen die zijn afgeleid van sulfonamiden, hypokaliëmie en kernicterus kunnen optreden. Gezien de kans op ernstige reacties op beide werkzame stoffen bij zogende zuigelingen moet een beslissing worden genomen om de borstvoeding of de behandeling stop te zetten, waarbij het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moet worden genomen.

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 niet raadzaam om de eerste uren te rijden of machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het veiligheidsprofiel van ramipril + hydrochloorthiazide omvat bijwerkingen die optreden in de context van hypotensie en/of vochtdepletie als gevolg van een verhoogde diurese. De werkzame stof ramipril kan een persisterende kriebelhoest veroorzaken, terwijl de werkzame stof hydrochloorthiazide kan leiden tot een verslechtering van het glucose-, vet- en urinezuurmetabolisme. De twee werkzame stoffen hebben tegengestelde effecten op het plasmakalium. Ernstige bijwerkingen omvatten angio-oedeem of anafylactische reactie, 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 ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$),

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

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

	Vaak	Soms	Zeer zelden	Niet bekend
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)				Niet-melanome huidkanker (basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom)*
Hartaandoeningen		Myocardische met inbegrip van angina pectoris, tachycardie, aritmie, hartkloppingen, perifeer oedeem		Myocardinfarct
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Daling van het aantal witte bloedcellen, daling van het aantal rode bloedcellen, daling van hemoglobine, hemolytische anemie, daling van het aantal bloedplaatjes		Beenmergfalen, neutropenie met inbegrip van agranulocytose, pancytopenie, eosinofilie, hemoconcentratie in de context van vochtdepletie
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn, duizeligheid	Vertigo, paresthesie, tremor, evenwichtsstoornissen, brandend gevoel, dysgeusie, ageusie		Hersenische met inbegrip van ischemisch CVA en transient ischaemic attack, gestoorde psychomotorische vaardigheden,

				parosmie
Oogaandoeningen		Gezichtsstoornis waaronder wazig zicht, conjunctivitis		Xanthopsie, vermindering van de traansecretie door hydrochloorthiazide, choroïdale effusie, acute myopathie, acuut geslotenhoekglaucoom door hydrochloorthiazide
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Tinnitus		Gehoordaling
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Niet-productieve kriebelhoest, bronchitis	Sinusitis, dyspneu, neusstuwning	'Acute respiratory distress'-syndroom (ARDS) (zie rubriek 4.4) door hydrochloorthiazide	Bronchospasme met inbegrip van verergering van astma, allergische alveolitis, niet-cardiogeen longoedeem door hydrochloorthiazide
Maagdarmstelsel-aandoeningen		Gastro-intestinale ontsteking, spijsverteringsstoornissen, abdominaal ongemak, dyspepsie, gastritis, nausea, constipatie, gingivitis door hydrochloorthiazide	Braken, afteuze stomatitis, glossitis, diarree, pijn in de bovenbuik, droge mond	Pancreatitis (zeer uitzonderlijk zijn gevallen met fatale afloop gemeld met ACE-remmers), verhoogde pancreasenzymen, angio-oedeem van de dunne darm, sialoadenitis door hydrochloorthiazide
Nier- en urinewegaandoeningen		Nierinsufficiëntie met inbegrip van acuut nierfalen, verminderde diurese, verhoogd bloedureum, verhoogd bloedcreatinine		Verergering van vooraf bestaande proteïnurie, interstitiële nefritis door hydrochloorthiazide
Huid- en onderhuidaandoeningen		Angio-oedeem: zeer uitzonderlijk kan een luchtwegobstructie als gevolg van angio-oedeem een fatale afloop kennen; psoriasisachtige dermatitis, hyperhydrose, rash, vooral maculopapuleuze		Toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnsonsyndroom, erythema multiforme, pemfigus, verergering van psoriasis, exfoliatieve dermatitis, fotosensitiviteitsreactie, onycholyse, pemfigoïd of lichenoïd exantheem of enantheem, urticaria, systemische lupus

		rash, jeuk, alopecia		erythematosus door hydrochloorthiazide
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Spierpijn		Gewrichtspijn, spierspasmen, spierzwakte, stijfheid van de skeletspieren, tetanie door hydrochloorthiazide
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Slechte controle van diabetes mellitus, verminderde glucosetolerantie, verhoogde glykemie, verhoogde bloedurinezuursp iegel, verergering van jicht, stijging van cholesterol en/of triglyceriden in het bloed door hydrochloorthiaz ide	Anorexie, verminderde eetlust, daling van het bloedkalium, dorst door hydrochloorthiazide	Stijging van het bloedkalium door ramipril	Daling bloednatrium, glucosurie, metabole alkalose, hypochloremie, hypomagnesiëmie, hypercalciëmie, uitdroging door hydrochloorthiazide
Bloedvataandoeningen		Hypotensie, orthostatische bloeddrukdaling, syncope, blozen		Trombose in de context van ernstige vochtdepletie, vaatstenose, hypoperfusie, Raynaudfenomeen, vasculitis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen	Vermoeidheid, asthenie	Pijn in de borstkas, pyrexie		
Immuunsysteem- aandoeningen				Anafylactische of anafylactoïde reacties op ramipril of anafylactische reactie op hydrochloorthiazide, stijging antinucleaire factoren
Endocriene aandoeningen				Syndroom van inadequate antidiuretisch- hormoon-secretie (SIADH)
Lever- en galaandoeningen		Cholestatische of cytolytische hepatitis (zeer		Acuut leverfalen, cholestatische icterus, hepatocellulaire letsels

		uitzonderlijk met fatale afloop), stijging van leverenzymen en/of geconjugeerde bilirubine, calculeuze cholecystitis door hydrochloorthiazide		
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Voorbijgaande erectiestoornissen		Verminderde libido, gynaecomastie
Psychische stoornissen		Depressieve stemming, apathie, angst, zenuwachtigheid, slaapstoornissen waaronder somnolentie		Verwardheidstoestand, rusteloosheid, aandachtsstoornis

* Niet-melanome huidkanker: Op basis van beschikbare gegevens van epidemiologische onderzoeken werd een cumulatief dosisafhankelijk verband tussen HCTZ en NMSC waargenomen (zie ook rubriek 4.4 en 5.1).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, 1000 BRUSSEL Madou, Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg.be.

4.9 Overdosering

Symptomen

De symptomen van overdosering met ACE-remmers kunnen omvatten: te sterke perifere vasodilatatie (met uitgesproken hypotensie, shock), bradycardie, elektrolytenstoornissen, nierfalen, hartritmestoornissen, bewustzijnsvermindering met inbegrip van coma, hersenconvulsies, parese en paralytische ileus.

Bij gepredisponeerde patiënten (bv. prostaathyperplasie) kan een overdosering van hydrochloorthiazide acute urineretentie veroorzaken.

Behandeling

De patiënt moet van 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). Ramipriilaat, de actieve metabooliet van ramipril, wordt door hemodialyse slecht uit de algemene bloedsomloop verwijderd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: middelen die aangrijpen op het renine-angiotensinesysteem, ramipril en diuretica, ATC-code: C09 BA05

Werkingsmechanisme

Ramipril

Ramiprilaat, de actieve metabooliet van ramipril, remt het enzym dipeptidyl-carboxypeptidase I (synoniemen: angiotensine-converterend enzym, kininase II). Dit enzym katalyseert de omzetting van angiotensine I in de actieve vasoconstrictor angiotensine II in het weefsel, alsmede de afbraak van de actieve vaatverwijder bradykinine.

Een 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.

Hydrochlorothiazide

Hydrochlorothiazide is een thiazidediureticum. Het mechanisme van het bloeddrukverlagende effect van thiazidediuretica is niet volledig bekend. Het remt de reabsorptie van natrium en chloor in de distale tubulus. De verhoogde renale excretie van die ionen gaat gepaard met een verhoogde diurese (door osmotische binding van water). De kalium- en magnesiumexcretie nemen toe, de urinezuurexcretie vermindert. Mogelijke mechanismen van de bloeddrukverlagende werking van hydrochlorothiazide zouden kunnen zijn: gewijzigde natriumbalans, daling van het volume van het extracellulaire water en het plasma, een verandering van de weerstand van de nierbloedvaten en een verminderde respons op noradrenaline en angiotensine II.

Farmacodynamische effecten

Ramipril

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.

Hydrochlorothiazide

Met hydrochlorothiazide begint de diurese na 2 uur en het piekeffect treedt op na ongeveer 4 uur, terwijl de werking ongeveer 6 tot 12 uur aanhoudt.

Het begin van het bloeddrukverlagende effect treedt in na 3 tot 4 dagen en kan tot één week duren na stopzetting van de behandeling.

Het bloeddrukverlagende effect gaat samen met een lichte stijging van de filtratiefraction, de weerstand van de nierbloedvaten en de plasmarenineactiviteit.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Concomitante toediening van ramipril-hydrochloorthiazide

In klinische studies leidde de combinatie tot een sterkere daling van de bloeddruk dan bij toediening van één van beide producten alleen. Gelijktijdige toediening van ramipril en hydrochloorthiazide zal het kaliumverlies dat door die diuretica wordt veroorzaakt, eerder tegengaan, waarschijnlijk door blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem. Combinatie van een ACE-remmer met een thiazidediureticum heeft een synergetisch effect en verlaagt ook het risico op hypokaliëmie dat wordt veroorzaakt door het diureticum alleen.

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

Het gebruik van de combinatie van een ACE-remmer met een angiotensine-II-receptorblokker werd bestudeerd in twee grootschalige 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)).

ONTARGET is een studie die werd uitgevoerd bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculaire of cerebrovasculaire aandoening, of type 2 diabetes mellitus met daarmee gepaard gaande eindorgaanbeschadiging. VA NEPHRON-D is een studie die werd uitgevoerd bij patiënten met type 2 diabetes mellitus en diabetische nefropathie.

Deze studies hebben geen significant gunstig effect aangetoond op de renale en/of cardiovasculaire uitkomsten en mortaliteit. Er werd daarentegen een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acute nierschade en/of hypotensie waargenomen in vergelijking met monotherapie. Gezien hun vergelijkbare farmacodynamische eigenschappen, zijn de resultaten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine-II-receptorblokkers.

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was een studie die werd ontworpen om het voordeel te bestuderen van de toevoeging van aliskiren aan een standaardtherapie met een ACE-remmer of een angiotensine-II-receptorblokker bij patiënten met type 2 diabetes mellitus en chronische nieraandoening, cardiovasculaire aandoening, of beide. De studie werd voortijdig beëindigd als gevolg van een verhoogd risico op nadelige uitkomsten. Er was numeriek een grotere incidentie van cardiovasculair overlijden en beroerte in de groep met aliskiren dan in de groep met placebo, en bijwerkingen en ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en nierdisfunctie) werden vaker gemeld in de groep met aliskiren dan in de groep met placebo.

Niet-melanome huidkanker

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Farmacokinetiek en metabolisme

Ramipril

Absorptie

Na orale toediening wordt ramipril snel in het maag-darmkanaal geabsorbeerd; de piekplasmaconcentraties van ramipril worden binnen één uur bereikt. Op grond 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 serumewitbinding 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. Eén orale dosis van ramipril gaf een onmeetbaar lage spiegel van ramipril en zijn metabolieten in moedermelk. Het effect van multiële doses is evenwel niet bekend.

Andere speciale populaties

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.

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.

Hydrochloorthiazide

Absorptie

Na orale toediening wordt hydrochloorthiazide voor ongeveer 70% in het maag-darmkanaal geabsorbeerd. De piekplasmaconcentraties van hydrochloorthiazide worden bereikt binnen 1,5 tot 5 uur.

Distributie

De plasma-eiwitbinding van hydrochloorthiazide is 40%.

Biotransformatie

Hydrochloorthiazide ondergaat een verwaarloosbaar levermetabolisme.

Eliminatie

Hydrochloorthiazide wordt bijna volledig (> 95%) in onveranderde vorm geëlimineerd door de nieren; 50 tot 70% van een enkele orale dosis wordt binnen 24 uur geëlimineerd. De eliminatiehalfwaardetijd is 5 tot 6 uur.

Andere speciale populaties

Nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2)

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

Leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2)

Bij patiënten met levercirrose veranderde de farmacokinetiek van hydrochloorthiazide niet significant. De farmacokinetiek van hydrochloorthiazide werd niet onderzocht bij patiënten met hartfalen.

Ramipril en hydrochloorthiazide

De concomitante toediening van ramipril en hydrochloorthiazide heeft geen effect op de biologische beschikbaarheid van de verschillende componenten. De vaste combinatie van 5 mg ramipril en 25 mg hydrochlorothiazide en de equivalente vrije combinatie van 5 mg ramipril en 25 mg hydrochlorothiazide kunnen als bio-equivalent worden beschouwd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij ratten en muizen heeft de combinatie van ramipril en hydrochloorthiazide geen acute toxische activiteit in een dosering gaande tot 10.000 mg/kg. In studies met herhaalde dosering bij ratten en apen werden alleen stoornissen van de elektrolytenhuishouding waargenomen.

Er werd geen onderzoek op het gebied van mutageniciteit en carcinogeen potentieel uitgevoerd met de combinatie omdat in studies met de individuele componenten geen risico werd aangetoond.

Bij onderzoek op het gebied van reproductietoxiciteit bij ratten en konijnen werd aangetoond dat de combinatie wat toxischer is dan de twee componenten afzonderlijk, maar in geen enkele studie werd een teratogeen effect met de combinatie vastgesteld.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Hypromellose

Cellulose, microkristallijn

Gepregelatiniseerd maïszetmeel

Natriumbicarbonaat

Natriumstearylumaraat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

Bliester: Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

HDPE fles: De container zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium/aluminium blisterverpakkingen in een kartonnen doosje of HDPE flacon. De flacon is gesloten met een polypropyleen schroefdop met droogmiddel (silicagel, wit).

Verpakkingsgrootten:

HDPE fles: 14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 tabletten.

Bliesterverpakking: 14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

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

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

BE280384 (aluminum/aluminum blisterverpakking)

BE281355 (HDPE fles)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 februrari 2006

Datum van laatste verlenging: 05 november 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum : 09/2022