


| | |
|---|--|
| Ramipril Aurobindo 5, 10 mg, tabletten RVG 103807 , 103808 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2104 Pag. 1 van 21 |

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ramipril Aurobindo 5 mg, tabletten
Ramipril Aurobindo 10 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke tablet bevat 21,7 mg lactosemonohydraat.
Elke tablet bevat 43,4 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Ramipril Aurobindo 5 mg tabletten:

Lichtroze gekleurde, gevlekte, afgeplatte, niet-omhulde ronde [diameter 6.0 mm] tablet met schuine kanten en met de inscriptie "H" en "19" gescheiden door breukstreep aan de ene kant en een vlakke aan de andere kant. De tablet kan worden verdeeld in twee gelijke doses.


Ramipril Aurobindo 10 mg tabletten:

Witte tot nagenoeg witte gekleurde, afgeplatte, niet-omhulde, ronde [diameter 8.0 mm] tablet met schuine kanten en met de inscriptie "H" en "20" gescheiden door breukstreep aan de ene kant en een vlakke aan de andere kant. De tablet kan worden verdeeld in twee gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

- Behandeling van hypertensie.
- Cardiovasculaire preventie: reductie van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met:
 - manifeste atherotrombotische cardiovasculaire ziekte (voorgeschiedenis van coronair hartlijden of CVA, of perifere vaatlijden) of
 - diabetes met minstens één cardiovasculaire risicofactor (zie rubriek 5.1).
- Behandeling van nierziekte :
 - Glomerulaire diabetische nefropathie in een vroeg stadium gekenmerkt door de aanwezigheid van micro-albuminurie ,
 - Manifeste diabetische nefropathie gekenmerkt door macroproteïnurie bij patiënten met minstens één cardiovasculaire risicofactor (zie rubriek 5.1),

| | |
|--|--|
| Ramipril Aurobindo 5, 10 mg, tabletten RVG 103807 , 103808 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2104 Pag. 2 van 21 |

- Manifeste glomerulaire niet-diabetische nefropathie gekenmerkt door macroproteïnurie ≥ 3 g/dag (zie rubriek 5.1).
- Behandeling van symptomatische hartinsufficiëntie.
- Secundaire preventie na een acuut myocardinfarct: reductie van de mortaliteit tijdens de acute fase van myocardinfarct bij patiënten met klinische tekenen van hartinsufficiëntie indien de behandeling wordt gestart > 48 uur na een acuut myocardinfarct.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Posologie

Het wordt aanbevolen om Ramipril Aurobindo elke dag in te nemen, op hetzelfde tijdstip van de dag.

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

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

Ramipril Aurobindo 5 mg tabletten:

Deze sterkte is niet geschikt voor doses onder 2,5 mg

Ramipril Aurobindo 10 mg tabletten:

Deze sterkte is niet geschikt voor doses onder 5 mg

Voor doses <2,5 mg / dag Ramipril Aurobindo is niet geschikt. Andere geneesmiddelen van ramipril in voldoende kracht beschikbaar zijn.

Volwassenen

Patiënten behandeld met diuretica

Hypotensie kan optreden na het opstarten van de behandeling met Ramipril Aurobindo; dit is meer waarschijnlijk bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met diuretica.

Voorzichtigheid wordt daarom aanbevolen aangezien deze patiënten een volume- en/of zoutdepletie kunnen hebben.


Indien mogelijk, moet het diureticum 2 tot 3 dagen stopgezet worden voordat de behandeling met Ramipril Aurobindo wordt gestart (zie rubriek 4.4).

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

Hypertensie

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

Ramipril Aurobindo mag gebruikt worden in monotherapie of in combinatie met andere klassen van antihypertensiva.

| | |
|---|--|
| Ramipril Aurobindo 5, 10 mg, tabletten RVG 103807 , 103808 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2104 Pag. 3 van 21 |

Startdosis

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

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

Titratie- en onderhoudsdosis:

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

Cardiovasculaire preventie

Startdosis

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

Titratie- en onderhoudsdosis

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

Zie ook de dosering bij patiënten behandeld met diuretica hierboven.

Behandeling van nierziekte

Bij patiënten met diabetes en micro-albuminurie:

Startdosis:

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

Titratie- en onderhoudsdosis

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

Bij patiënten met diabetes en minstens één cardiovasculair risico

Startdosis:

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


Titratie- en onderhoudsdosis

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

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

Startdosis:

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

| | |
|---|--|
| Ramipril Aurobindo 5, 10 mg, tabletten RVG 103807 , 103808 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2104 Pag. 4 van 21 |

Titratie- en onderhoudsdosis

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

Symptomatische hartinsufficiëntie

Startdosis

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

Titratie- en onderhoudsdosis

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

Secundaire preventie na een acuut myocardinfarct en met hartinsufficiëntie

Startdosis

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

Zie ook dosering bij patiënten behandeld met diuretica hierboven.

Titratie- en onderhoudsdosis

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

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

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


Bijzondere populaties

Patiënten met nierfunctiestoornissen

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

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

Patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2)

| | |
|---|--|
| Ramipril Aurobindo 5, 10 mg, tabletten RVG 103807 , 103808 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2104 Pag. 5 van 21 |

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

Oudere patiënten

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

Pediatrische populatie

De veiligheid en werkzaamheid bij kinderen zijn nog niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in de rubrieken 4.8, 5.1, 5.2 en 5.3, maar er kan geen dosisaansadvies worden gedaan.

Wijze van toediening

Oraal gebruik

4.3. Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzamestof(fen) of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor een andere ACE-remmer (Angiotensine-Conversie-Enzym remmer)
- Voorgeschiedenis van angio-oedeem (hereditaire, idiopathische of te wijten aan een vorige angio-oedeem met ACE-remmers of AIIRAs)
- Gelijktijdig gebruik met sacubitril/valsartan therapie. De behandeling met ramipril mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie rubriek 4.4 en 4.5)
- Extracorporale behandelingen die leiden tot contact van bloed met negatief geladen oppervlakken (zie rubriek 4.5)
- Significante bilaterale arteria renalis stenose of stenose van de arteria renalis van één enkele functionerende nier.
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6)
- Ramipril mag niet gebruikt worden bij patiënten met een hypotensieve of hemodynamisch instabiele toestand.


4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijzondere populaties

Zwangerschap: Therapie met ACE-remmers zoals ramipril, of Angiotensine II Receptor Antagonisten (AIIRAs) moet niet gestart worden tijdens zwangerschap. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een alternatieve anti-hypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van de ACE-remmer therapie 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 (zie rubriek 4.3 en 4.6)

- *Patiënten met een bijzonder risico op hypotensie*
- *Patiënten met een sterk geactiveerd renine-angiotensine-aldosteron systeem*

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

| | |
|---|--|
| Ramipril Aurobindo 5, 10 mg, tabletten RVG 103807 , 103808 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2104 Pag. 6 van 21 |

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

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

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

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

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

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

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

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

- *Ouderen*

Zie rubriek 4.2

Chirurgie


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

Controle van de nierfunctie

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

Overgevoeligheid/angio-oedeem

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

| | |
|---|--|
| Ramipril Aurobindo 5, 10 mg, tabletten RVG 103807 , 103808 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2104 Pag. 7 van 21 |

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 worden gestart. Behandeling met ramipril mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie rubriek 4.3 en 4.5).

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) of vildagliptine kan een verhoogd risico geven op angio-oedeem (bijv. zwelling van de luchtwegen of de tong, met of zonder ademhalingsproblemen) (zie rubriek 4.5). Voorzichtigheid is geboden bij het starten van een behandeling met racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) of vildagliptine bij een patiënt die een ACE-remmer gebruikt.

In geval van angio-oedeem moet de behandeling met Ramipril Aurobindo worden stopgezet. Een spoedbehandeling moet onmiddellijk worden ingesteld. De patiënt moet gedurende minstens 12 tot 24 uur onder observatie worden gehouden en mag pas worden ontslagen nadat de symptomen volledig zijn verdwenen.

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

Anafylactische reacties tijdens desensibilisatie

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

Serumkalium

Hyperkaliëmie werd waargenomen bij sommige patiënten die behandeld werden met ACE-remmers waaronder Ramipril Aurobindo. Patiënten met risico op de ontwikkeling van hyperkaliëmie zijn patiënten op leeftijd (> 70 jaar), patiënten met ongecontroleerde diabetes mellitus of patiënten met toestanden zoals dehydratatie, acute hartdecompensatie, metabole acidose.


ACE-remmers kunnen hyperkaliëmie veroorzaken door onderdrukking van de vrijgifte van aldosteron. Bij patiënten met een normale nierfunctie is het effect doorgaans niet significant. Hyperkaliëmie kan echter voorkomen bij patiënten met een verminderde nierfunctie en/of bij patiënten die kaliumsupplementen (waaronder zoutvervangers), kaliumsparende diuretica, trimethoprim of co-trimoxazol (ook bekend als trimethoprim/sulfamethoxazol) of, in het bijzonder, aldosteronantagonisten of angiotensinereceptorblokkers gebruiken. Kaliumsparende diuretica en angiotensinereceptorblokkers dienen met voorzichtigheid toegepast te worden bij patiënten die ACE-remmers gebruiken, waarbij de serumkaliumspiegels en de nierfunctie gemonitord moeten worden (zie rubriek 4.5).

Monitoring van de elektrolytenhuishouding: Hyponatriëmie

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

Neutropenie/agranulocytose

Zowel neutropenie/agranulocytose als trombocytopenie en anemie werden zelden waargenomen en beenmergsuppressie werd ook gerapporteerd. Het is aanbevolen om het

| | |
|---|--|
| Ramipril Aurobindo 5, 10 mg, tabletten RVG 103807 , 103808 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2104 Pag. 8 van 21 |

aantal witte bloedcellen te controleren om een mogelijke leukopenie te kunnen opsporen. Een frequentere controle wordt aangeraden in de beginfase van de behandeling en bij patiënten met nierfunctiestoornissen, patiënten met een gelijktijdige collageenziekte (bijv. lupus erythematodes of sclerodermie), en alle patiënten die behandeld worden met andere geneesmiddelen die veranderingen van het bloedbeeld kunnen veroorzaken (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

Etnische verschillen

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

Hoest

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

Dit geneesmiddel bevat lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen, zoals galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) dat wil zeggen in wezen ‘natriumvrij’.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De gegevens uit klinische studies laten zien dat dubbele blokkade van het renine-angiotensinealdosteronsysteem (RAAS) bij het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten en aliskiren, in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel geneesmiddel dat op het RAAS werkt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

Combinaties die gecontra-indiceerd zijn


Geneesmiddelen die het risico op angio-oedeem verhogen

Het gelijktijdige gebruik van ACE-remmers met sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd gezien het risico op angio-oedeem erdoor wordt verhoogd (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Behandeling met ramipril mag pas 36 uur na het innemen van de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart. Sacubitril/valsartan mag pas 36 uur na de laatste dosis ramipril worden gestart (zie rubriek 4.3 en 4.5).

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met racecadotril, mTOR-remmers (bijv. Sirolimus, everolimus, temsirolimus) en vildagliptine kan leiden tot een verhoogd risico op angio-oedeem (zie rubriek 4.4).

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

| | |
|---|--|
| Ramipril Aurobindo 5, 10 mg, tabletten RVG 103807 , 103808 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2104 Pag. 9 van 21 |

Voorzorgsmaatregelen voor gebruik

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

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

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


Lithiumzouten: De excretie van lithium kan verminderd zijn door ACE-remmers waardoor de toxiciteit van lithium toegenomen kan zijn. De lithiumspiegel moet gecontroleerd worden.

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

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

DPP-4-remmers (vildagliptine): Patiënten die gelijktijdig worden behandeld met vildagliptine kunnen een verhoogd risico lopen op angio-oedeem (zie rubriek 4.4).

Nepriylsine (NEP) remmers: Een verhoogd risico op angio-oedeem is gemeld bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en NEP-remmers zoals racecadotril (zie rubriek 4.4).

| | |
|---|--|
| Ramipril Aurobindo 5, 10 mg, tabletten RVG 103807 , 103808 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2104 Pag. 10 van 21 |

4.6. Zwangerschap en borstvoeding

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

Zwangerschap

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

Het is bekend dat blootstelling aan ACE remmers/Angiotensine II Receptor Antagonist (AIIRA) gedurende het tweede en derde trimester foetale toxiciteit (verslechterde nierfunctie, oligohydramnïe, achterstand in schedelverharding) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) kan induceren (zie ook rubriek 5.3). Als blootstelling vanaf het tweede trimester van de zwangerschap heeft plaatsgevonden, wordt een echoscopie van de nierfunctie en de schedel aanbevolen. Pasgeborenen van wie de moeder een ACE-remmer heeft gebruikt, dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden op hypotensie, oligurie en hyperkaliëmie (zie ook rubrieken 4.3 en 4.4).

Borstvoeding

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

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

Sommige bijwerkingen (bijv. symptomen van een bloeddrukdaling zoals duizeligheid) kunnen het concentratie- en reactievermogen van de patiënt verstoren en vormen daarom een risico in situaties waarin deze vaardigheden van cruciaal belang zijn (bijv. het besturen van een voertuig of bedienen van machines).

Dit kan voornamelijk optreden in het begin van de behandeling, of bij de overschakeling van andere preparaten. Na de eerste dosis of bij latere dosisverhogingen is het gedurende enkele uren niet aanbevolen om een voertuig te besturen of machines te bedienen.


4.8. Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De frequentie van bijwerkingen wordt gedefinieerd volgens de volgende conventie:

| | |
|---|--|
| Ramipril Aurobindo 5, 10 mg, tabletten RVG 103807 , 103808 |  |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2104 Pag. 11 van 21 |


Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan niet geschat worden aan de hand van de beschikbare gegevens).

Binnen iedere frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

| | Vaak | Soms | Zelden | Zeer zelden | Niet bekend |
|--|--------------------------------------|---|--|-------------|---|
| <u>Bloed- en lymfestelsel aandoeningen</u> | | Eosinofilie | Daling van het aantal witte bloedcellen (waaronder neutropenie of agranulocytose), daling van het aantal rode bloedcellen, daling van hemoglobine, daling van het aantal bloedplaatjes | | Beenmerginsufficiëntie, pancytopenie hemolytische anemie |
| <u>Immuunsysteem- aandoeningen</u> | | | | | Anafylactische of anafylactoïde reacties, toename van antinucleaire antilichamen |
| <u>Endocriene aandoeningen:</u> | | | | | Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH) |
| <u>Voedings- en stofwisselings stoornissen</u> | Stijging van het bloedkalium-gehalte | Anorexie, verminderde eetlust | | | Daling van het bloednatriumgehalte |
| <u>Psychische stoornissen</u> | | Depressieve stemming, angst, zenuwachtigheid, rusteloosheid, slaapstoornissen waaronder slaperigheid, | Verwarde toestand | | Concentratiestoornissen |
| <u>Zenuwstelsel aandoeningen</u> | Hoofdpijn, duizeligheid | Vertigo, paresthesie, | Tremor, evenwichtssto | | Cerebrale ischemie |

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

| | | | | | |
|--|--|--|--|---------------------------|--|
| | | in de bovenbuik met inbegrip van gastritis, constipatie, droge mond | | | |
| <u>Lever- en gal aandoeningen</u> | | Stijging van leverenzymen en/of van het geconjugeerd bilirubine | Cholestatische geelzucht, hepatocellulaire letsels | | Acute leverinsufficiëntie, cholestatische of cytolytische hepatitis (een fatale afloop was zeer uitzonderlijk), |
| <u>Huid- en onderhuid-aandoeningen</u> | Rash in het bijzonder maculopapulaire rash | Angio-oedeem: zeer uitzonderlijk, kan de luchtwegobstructie als gevolg van angiooedeem een fatale afloop hebben; pruritus, hyperhidrosis | Exfoliatieve dermatitis, urticaria, onycholysis, | Fotosensibiliteitsreactie | Toxische epidermale necrolyse, StevensJohnson syndroom, erythema multiforme, pemphigus, verergering van psoriasis, psoriasiforme dermatitis, pemfigoïd of lichenoïd exantheem of enantheem, alopecia |
| <u>Skeletspierstelsel- en bindweefsel aandoeningen</u> | Spierspasmen, myalgie | Artralgie | | | |
| <u>Nier- en urineweg-aandoeningen</u> | | Nierfunctiestoornissen met inbegrip van acute nierinsufficiëntie, toegenomen urine-excretie, verergering van vooraf bestaande proteïnurie, gestegen uremie, gestegen creatininemie | | | |
| <u>Voortplantingsstelsel en borstaandoeningen</u> | | Voorbijgaande erectiele impotentie, verminderde | | | Gynaecomastie |

| | |
|---|--|
| Ramipril Aurobindo 5, 10 mg, tabletten RVG 103807 , 103808 |  |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2104 Pag. 14 van 21 |

| | | | | | |
|--|-------------------------|-------------------|----------|--|--|
| <u>Algemene aandoeningen</u> <u>En toedienings plaatsstoornissen</u> <u>en</u> | Borstpijn, vermoeidheid | libido Pyrexie | Asthenie | | |
|--|-------------------------|-------------------|----------|--|--|

Pediatrische patiënten

De veiligheid van ramipril werd in 2 klinische onderzoeken gecontroleerd bij 325 kinderen en adolescenten in de leeftijd van 2 tot 16 jaar. De aard en ernst van de bijwerkingen zijn vergelijkbaar met die bij volwassenen; de volgende bijwerkingen komen echter vaker voor bij kinderen:

- Tachycardie, verstopte neus en rhinitis kwamen “vaak” (d.w.z. $\geq 1/100$ tot $< 1/10$) voor bij de pediatrische populatie en “soms” (d.w.z. $\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$) bij de volwassen populatie.
- Conjunctivitis kwam “vaak” (d.w.z. $\geq 1/100$ tot $< 1/10$) voor bij de pediatrische populatie en “zelden” (d.w.z. $\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$) bij de volwassen populatie.
- Tremor en urticaria kwamen “soms” (d.w.z. $\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$) voor bij de pediatrische populatie en “zelden” (d.w.z. $\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$) bij de volwassen populatie.

Er is geen significant verschil in het algemene veiligheidsprofiel van ramipril bij kinderen en bij volwassenen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl).

4.9. Overdosering

Symptomen


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

Behandeling

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

| | |
|---|--|
| Ramipril Aurobindo 5, 10 mg, tabletten RVG 103807 , 103808 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2104 Pag. 15 van 21 |

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

Werkingsmechanisme:

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

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

Farmacodynamische effecten

Antihypertensieve eigenschappen:

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

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

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

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

Hartinsufficiëntie:


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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Cardiovasculaire preventie/nefroprotectie:

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

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

| | | |
|---|---------------------|--|
| Ramipril Aurobindo 5, 10 mg, tabletten | RVG 103807 , 103808 |  |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2104 | Pag. 16 van 21 |

De HOPE studie: Belangrijkste resultaten

| | Ramipril | Placebo | Relatief risico (95% confidentie-interval) | p-waarde |
|--|----------------|----------------|---|------------------|
| | % | % | | |
| Alle patiënten | n=4.645 | N=4.652 | | |
| Primaire gecombineerde fenomenen | 14,0 | 17,8 | 0,78 (0,70-0,86) | <0,001 |
| <i>Myocardinfarct</i> | 9,9 | 12,3 | 0,80 (0,70-0,90) | <0,001 |
| <i>Overlijden door cardiovasculaire oorzaken</i> | 6,1 | 8,1 | 0,74 (0,64-0,87) | <0,001 |
| <i>CVA</i> | 3,4 | 4,9 | 0,68 (0,56-0,84) | <0,001 |
| Secundaire eindpunten | | | | |
| <i>Overlijden door om het even welke oorzaak</i> | 10,4 | 12,2 | 0,84 (0,75-0,95) | 0,005 |
| <i>Behoeftte aan revascularisatie</i> | 16,0 | 18,3 | 0,85 (0,77-0,94) | 0,002 |
| <i>Hospitalisatie voor instabiele angina</i> | 12,1 | 12,3 | 0,98 (0,87-1,10) | NS |
| <i>Hospitalisatie voor hartinsufficiëntie</i> | 3,2 | 3,5 | 0,88 (0,70-1,10) | 0,25 |
| <i>Complicaties gerelateerd aan diabetes</i> | 6,4 | 7,6 | 0,84 (0,72-0,98) | 0,03 |

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


De primaire analyse toonde aan dat 117 (6,5 %) deelnemers onder ramipril en 149 (8,4 %) onder placebo manifeste nefropathie ontwikkelden, wat overeenstemt met een RRR 24 %; 95 % CI [3-40], $p = 0,027$.

De REIN studie, een multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie met parallele groepen, had tot doel om het effect van de behandeling met ramipril op het percentage deterioratie van de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR: glomerular function rate) te evalueren bij 352 normotensieve of hypertensieve patiënten (18-70 jaar) die leden aan lichte (d.w.z. gemiddelde urinaire proteïne-excretie > 1 en < 3 g/24 u) of ernstige proteïnurie (≥ 3 g/24 u) te wijten aan chronische niet-diabetische nefropathie. Beide subpopulaties werden prospectief gestratificeerd.

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

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

In twee grote, gerandomiseerde, gecontroleerde trials (ONTARGET - ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial en VA NEPHRON-D - The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) is het gebruik van de combinatie van een ACE-remmer met een angiotensine II-receptorantagonist onderzocht. ONTARGET was een studie bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculair of cerebrovasculair lijden, of diabetes mellitus type 2 in

| | |
|---|--|
| Ramipril Aurobindo 5, 10 mg, tabletten RVG 103807 , 103808 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2104 Pag. 17 van 21 |

combinatie met tekenen van eind-orgaanschade. VA NEPHRON-D was een studie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en diabetische nefropathie.

In deze studies werd geen relevant positief effect op de nierfunctie en/of cardiovasculaire uitkomsten en de mortaliteit gevonden, terwijl een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acute nierbeschadiging en/of hypotensie werd gezien in vergelijking met monotherapie. Gezien hun overeenkomstige farmacodynamische eigenschappen zijn deze uitkomsten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten.

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was een studie die was opgezet om het voordeel van de toevoeging van aliskiren aan de standaardbehandeling van een ACE-remmer of een angiotensine II-receptorantagonist te onderzoeken bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en chronisch nierlijden, cardiovasculair lijden of beide. De studie werd vroegtijdig beëindigd vanwege een verhoogd risico op negatieve uitkomsten. Cardiovasculaire mortaliteit en beroerte kwamen beide numeriek vaker voor in de aliskirengroep dan in de placebogroep, terwijl bijwerkingen en belangrijke ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en renale disfunctie) vaker in de aliskirengroep werden gerapporteerd dan in de placebogroep.

Secundaire preventie na acuut myocardinfarct

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


Pediatrische patiënten

In een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd klinisch onderzoek onder 244 pediatrische patiënten met hypertensie (73% primaire hypertensie) in de leeftijd van 6 tot 16 jaar ontvingen de patiënten een lage, gemiddelde of hoge dosis ramipril om plasmaconcentraties ramiprilaat te bereiken overeenkomend met het volwassen dosisbereik van 1,25 mg, 5 mg en 20 mg op basis van lichaamsgewicht. Na 4 weken behaalde ramipril niet het eindpunt van het verlagen van de systolische bloeddruk, maar bij de hoogste dosis verlaagde het wel de diastolische bloeddruk. Zowel een gemiddelde als een hoge dosis ramipril leidde tot een significante reductie van zowel de systolische als de diastolische bloeddruk bij kinderen met vastgestelde hypertensie.

Dit effect werd niet waargenomen in een 4-weken durend, gerandomiseerd, dubbelblind onthoudingsonderzoek met dosisescalatie bij 218 pediatrische patiënten in de leeftijd van 6 tot 16 jaar (75% primaire hypertensie), waar een lichte rebound werd waargenomen van zowel de diastolische als de systolische bloeddruk maar geen statistisch significante terugkeer naar baseline voor alle drie de geteste dosisniveaus: lage dosis (0,625 mg – 2,5 mg), gemiddelde dosis (2,5 mg – 10 mg) of hoge dosis (5 mg – 20 mg) ramipril op basis van gewicht. Ramipril had geen lineaire dosisrespons bij de onderzochte pediatrische populatie.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Farmacokinetiek en metabolisme

| | |
|---|--|
| Ramipril Aurobindo 5, 10 mg, tabletten RVG 103807 , 103808 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2104 Pag. 18 van 21 |

Absorptie

Na orale toediening wordt ramipril snel geabsorbeerd vanuit de gastro-intestinale tractus; de piekplasmaconcentraties van ramipril worden bereikt binnen een uur. Op basis van de recuperatie in de urine, bedraagt de absorptiegraad minstens 56% en deze wordt niet significant beïnvloed door de aanwezigheid van voedsel in de gastro-intestinale tractus. De biologische beschikbaarheid van de actieve metaboliet ramiprilaat na orale toediening van 2,5 mg en 5 mg ramipril bedraagt 45%.

De piekplasmaconcentraties van ramiprilaat, de enige actieve metaboliet van ramipril, worden bereikt 2-4 uur na de inname van ramipril. De steady-state plasmaconcentraties van ramiprilaat na eenmaal daagse toediening van de gebruikelijke doseringen van ramipril worden bereikt op ongeveer de vierde dag van de behandeling.

Distributie

De serumewitbinding van ramipril bedraagt ongeveer 73% en die van ramiprilaat ongeveer 56%.

Metabolisme

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

Eliminatie

De excretie van ramipril gebeurt voornamelijk via de nieren.

De plasmaconcentraties van ramiprilaat nemen af op polyfasische wijze. Omwille van zijn krachtige, verzadigbare binding aan ACE en zijn trage dissociatie van het enzym, toont ramiprilaat een verlengde terminale eliminatiefase bij zeer lage plasmaconcentraties.

Na multiële doseringen eenmaal daags van ramipril, bedraagt de effectieve halfwaardetijd van ramiprilaat concentraties 13-17 uur voor doseringen van 5-10 mg en langer voor lagere doseringen van 1,25-2,5 mg. Dit verschil is gerelateerd aan de verzadigbare capaciteit van het enzym om ramiprilaat te binden.

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

Patiënten met nierfunctiestoornissen (zie rubriek 4.2).

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


Patiënten met leverfunctiestoornissen (zie rubriek 4.2).

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

Borstvoeding

Een enkele orale dosis ramipril resulteerde in niet-detecteerbare spiegels van ramipril en de metabolieten in de moedermelk. Maar het effect van multiële doseringen is onbekend.

Pediatrie patiënten

| | |
|---|--|
| Ramipril Aurobindo 5, 10 mg, tabletten RVG 103807 , 103808 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2104 Pag. 19 van 21 |

Het farmacokinetische profiel van ramipril is onderzocht bij 30 pediatrische hypertensiepatiënten in de leeftijd van 2 tot 16 jaar met een gewicht van >10 kg. Na dosissen van 0,05 tot 0,2 mg/kg werd ramipril snel en uitgebreid gemetaboliseerd tot ramiprilaat. De piekplasmaconcentraties ramiprilaat traden op binnen 2 tot 3 uur. De klaring van ramiprilaat vertoonde een hoge correlatie met de log van het lichaamsgewicht ($p < 0,01$) en de dosis ($p < 0,001$). Bij de oudere kinderen in iedere dosisgroep was de klaring en het distributievolume steeds het hoogst. Met een dosis van 0,05 mg/kg bij kinderen werden blootstellingsniveaus bereikt die vergelijkbaar waren met die bij volwassenen die behandeld werden met ramipril 5 mg. De dosis van 0,2 mg/kg bij kinderen leidde tot hogere blootstellingsniveaus dan de maximale aanbevolen dosis van 10 mg per dag bij volwassenen.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De orale toediening van ramipril bleek geen acute toxiciteit te veroorzaken bij knaagdieren en honden. Studies in verband met de chronische orale toediening werden uitgevoerd bij de rat, de hond en de aap.

Bij de 3 diersoorten werden er aanwijzingen gevonden van plasma-elektrolyten verschuivingen en veranderingen in het bloedbeeld. Er werd een uitgesproken vergroting van het juxtaglomerulair apparaat waargenomen bij de hond en de aap vanaf dagdoseringen van 250 mg/kg/d, als een teken van de farmacodynamische activiteit van ramipril. De rat, de hond en de aap verdroegen dagdoseringen van 2, 2,5 en 8 mg/kg/d respectievelijk zonder schadelijke effecten.

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

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


Uitgebreide mutageniciteitstesten die gebruik maakten van verschillende testsystemen, leverden geen aanwijzingen dat ramipril mutagene of genotoxische eigenschappen bezit. Irreversibele nierschade werd waargenomen in zeer jonge ratten die een enkelvoudige dosering ramipril kregen toegediend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Ramipril Aurobindo 5 mg
Zetmeel, gepregelatineerd (maïs)
Lactosemonohydraat
Natriumwaterstofcarbonaat (E500)
Croscarmellose natrium (E468)
Ijzeroxide rood (E172)
Natriumstearylfumaraat

Ramipril Aurobindo 10 mg
Zetmeel, gepregelatineerd (maïs)
Lactosemonohydraat
Natriumwaterstofcarbonaat (E500)
Croscarmellose natrium (E468)

| | |
|---|--|
| Ramipril Aurobindo 5, 10 mg, tabletten RVG 103807 , 103808 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2104 Pag. 20 van 21 |

Natriumstearylformaat

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3. Houdbaarheid

3 jaar

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

De HDPE container zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Ramipril Aurobindo tabletten zijn verkrijgbaar in:

Blisterverpakking (Doorzichtig PVC / Aluminium).

Witte ondoorzichtige HDPE container met PP schroefdop

Verpakkingsgrootten:

Ramipril Aurobindo 5 mg tabletten:

Blisterverpakking: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 90, 98, 100 en 500 tabletten

HDPE container pack: 30 en 1000 (klinische verpakking) tabletten

Ramipril Aurobindo 10 mg tabletten:

Blisterverpakking: 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 en 500 tabletten

HDPE container verpakking: 30 en 1000 (klinische verpakking) tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

Aurobindo Pharma B.V.

Baarnsche Dijk 1


3741 LN, Baarn

Nederland

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

Ramipril Aurobindo 5 mg, tabletten RVG 103807

Ramipril Aurobindo 10 mg, tabletten RVG 103808

| | |
|--|--|
| Ramipril Aurobindo 5, 10 mg, tabletten RVG 103807 , 103808 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2104 Pag. 21 van 21 |

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 januari 2010

Datum van laatste hernieuwing: 9 januari 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.3, 4.4 en 4.5: 14 juli 2019