

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ramipril Accord 1,25 mg, capsule hard
Ramipril Accord 2,5 mg, capsule hard
Ramipril Accord 5 mg, capsule hard
Ramipril Accord 10 mg, capsule hard

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Ramipril Accord 1,25 mg, capsule hard bevat 1,25 mg ramipril

Ramipril Accord 2,5 mg, capsule hard bevat 2,5 mg ramipril

Ramipril Accord 5 mg, capsule hard bevat 5,0 mg ramipril

Ramipril Accord 10 mg, capsule hard bevat 10,0 mg ramipril

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule (capsule)

Voor 1,25 mg:

Geel/witte harde gelatinecapsules maat '4' met in zwarte inkt de opdruk 'R' op de cap en '1.25' op de body, met wit tot vaalwit poeder.

Voor 2,5 mg:

Oranje/witte harde gelatinecapsules maat '4' met in zwarte inkt de opdruk 'R' op de cap en '2.5' op de body, met wit tot vaalwit poeder.

Voor 5,0 mg:

Rood/witte harde gelatinecapsules maat '4' met in zwarte inkt de opdruk 'R' op de cap en '5' op de body, met wit tot vaalwit poeder.

Voor 10,0 mg:

Blauw/witte harde gelatinecapsules maat '4' met in zwarte inkt de opdruk 'R' op de cap en '10' op de body, met wit tot vaalwit poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

-Behandeling van hypertensie

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

- manifeste atherothrombotische 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)
- 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

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

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

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

Ramipril Accord moet ingeslikt worden met vloeistof. Ze mogen niet worden gekauwd of verpulverd.

Dosering

Volwassenen

Patiënten behandeld met diuretica

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

Bij hypertensieve patiënten waarbij het diureticum niet wordt stopgezet, moet de behandeling met Ramipril Accord gestart worden met een dosis van 1,25 mg. De nierfunctie en de het serumkalium moeten gecontroleerd worden. De latere doseringen van Ramipril Accord 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 Accord mag worden gebruikt in monotherapie of in combinatie met andere klassen van antihypertensiva (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1).

Startdosering

Ramipril Accord 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 ramipril is 10 mg per dag. De dosis wordt gewoonlijk eenmaal per dag toegediend.

Cardiovasculaire preventie

Startdosering

De aanbevolen startdosering is 2,5 mg ramipril eenmaal daags.

Titratie- en onderhoudsdosis

Afhankelijk van de tolerantie van de patiënt voor het werkzame bestanddeel moet de dosis geleidelijk worden verhoogd. Het wordt aanbevolen om de dosis na één of twee weken behandeling te verdubbelen en deze – na nog eens twee of drie weken – te verhogen tot de beoogde onderhoudsdosis van 10 mg ramipril eenmaal per dag.

Zie ook de dosering bij patiënten behandeld met diuretica hierboven.

Behandeling van nierziekte

Bij patiënten met diabetes en microalbuminurie:

Startdosering:

De aanbevolen startdosering is 1,25 mg ramipril eenmaal daags.

Titratie- en onderhoudsdosis

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

Bij patiënten met diabetes en minstens één cardiovasculair risico

Startdosering

De aanbevolen startdosering is 2,5 mg ramipril eenmaal daags.

Titratie- en onderhoudsdosis

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

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

Startdosering

De aanbevolen startdosering is 1,25 mg ramipril eenmaal daags.

Titratie- en onderhoudsdosis

Afhankelijk van de tolerantie van de patiënt voor het werkzame bestanddeel moet de dosis vervolgens worden verhoogd. Het wordt 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

Startdosering

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

Titratie- en onderhoudsdosis

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

Secundaire preventie na een acuut myocardinfarct en met hartinsufficiëntie

Startdosering

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

Zie ook de 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 per dag.

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

Als de dosis niet kan worden verhoogd tot 2,5 mg tweemaal per dag, 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, wordt 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.

Speciale patiëntengroepen

Patiënten met nierinsufficiëntie

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

Patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2)

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

Ouderen

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 patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van ramipril bij kinderen is nog niet vastgesteld. De beschikbare gegevens voor ramipril worden beschreven in rubriek 4.8, 5.1, 5.2 en 5.3, maar er kan geen dosisaanbeveling worden gedaan.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel 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 (erfelijke, idiopathische of te wijten aan een vorig angio-oedeem met ACE-remmers of AIIRA's)
- Gelijktijdige behandeling met sacubitril/valsartan (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 rubriek 4.4 en 4.6).
- Ramipril mag niet gebruikt worden bij patiënten met een hypotensieve of hemodynamisch instabiele toestand.
- Het gelijktijdig gebruik van Ramipril Accord met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Speciale patiëntengroepen

Zwangerschap: Therapie met ACE-remmers zoals ramipril, of Angiotensine II Receptor Antagonisten (AIIRAs) mag niet gestart worden tijdens zwangerschap. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een alternatieve anti-hypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap, tenzij het voortzetten van de behandeling met ACE-remmers / angiotensine-II receptorantagonisten noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld, dient de behandeling met ACE-remmers / angiotensine-II receptorantagonisten onmiddellijk gestaakt te worden en moet, indien nodig, begonnen worden met een alternatieve therapie (zie rubriek 4.3 en 4.6).

- *Patiënten met een bijzonder risico op hypotensie*

- Patiënten met een sterk geactiveerd renine-angiotensine-aldosteron systeem

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

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

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

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

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

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

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

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

- *Voorbijgaande of persisterende hartinsufficiëntie na MI*

- *Patiënten met risico op cardiale of cerebrale ischemie in geval van acute hypotensie*

De initiële behandelingsfase vereist bijzonder medisch toezicht.

- *Ouderen*

Zie rubriek 4.2.

Operatieve ingrepen

Het wordt aanbevolen om indien mogelijk de behandeling met ACE-remmers zoals ramipril één dag voor de chirurgische ingreep te staken.

Controle van de nierfunctie

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

Angio-oedeem

Angio-oedeem werd gerapporteerd bij patiënten die behandeld werden met ACE-remmers waaronder ramipril (zie rubriek 4.8). Dit risico op angio-oedeem (bv. zwelling van de luchtwegen of de tong, met of zonder ademhalingsproblemen) kan groter zijn bij patiënten die gelijktijdig andere geneesmiddelen gebruiken die angio-oedeem kunnen veroorzaken, zoals mTOR-remmers (mammalian target of rapamycin, b.v. temsirolimus, everolimus, sirolimus), vildagliptine of neprilysine- (NEP-) remmers (zoals racecadotril). De combinatie van ramipril met sacubitrilvalsartan is gecontra-indiceerd vanwege het verhoogde risico op angio-oedeem (zie rubriek 4.3 en 4.5).

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

Er moet onmiddellijk een spoedbehandeling worden ingesteld. De patiënt moet gedurende minstens 12 tot 24 uur onder observatie worden gehouden en mag pas uit het ziekenhuis 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 consulteerden hun arts met buikpijn (met of zonder misselijkheid of braken).

Anafylactische reacties tijdens desensibilisatie

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

Monitoring van de elektrolytenhuishouding: Hyperkaliëmie

Hyperkaliëmie werd waargenomen bij sommige patiënten die behandeld werden met ACE-remmers waaronder ramipril. Patiënten met risico op de ontwikkeling van hyperkaliëmie zijn onder andere patiënten met nierinsufficiëntie, leeftijd (> 70 jaar), diabetes mellitus die niet onder controle is, of patiënten die kaliumzouten, kaliumsparende diuretica en andere plasmakalium-verhogende werkzame bestanddelen gebruiken of aandoeningen zoals dehydratatie, acute decompensatio cordis, metabole acidose. Als het gelijktijdig gebruik van de bovenvermelde middelen noodzakelijk wordt geacht, wordt regelmatige controle van het serumkalium aanbevolen (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

Neutropenie/agranulocytose alsook trombocytopenie en anemie werden zelden waargenomen en beenmergsuppressie werd ook gerapporteerd. Het wordt aanbevolen om het aantal witte bloedcellen te controleren om een mogelijke leukopenie te kunnen opsporen. Een frequentere controle wordt aangeraden in de beginfase van de behandeling en bij patiënten met nierfunctiestoornissen, patiënten met een gelijktijdige collageenziekte (bijv. lupus erythematosus of sclerodermie), en alle patiënten die behandeld worden met andere geneesmiddelen die veranderingen van het bloedbeeld kunnen veroorzaken (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

Etnische verschillen

ACE-remmers veroorzaken een hoger percentage angio-oedeem bij negroïde patiënten dan bij niet-negroïde patiënten. Zoals met andere ACE-remmers het geval is, 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 en hardnekkig en verdwijnt na stopzetting van de behandeling. Een hoest die door ACE-remmers wordt veroorzaakt dient te worden beschouwd als deeldiagnostisch van de differentiaaldiagnose van hoest.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Combinaties die gecontraïndiceerd zijn

Het gelijktijdige gebruik van ACE-remmers met sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd vanwege het verhoogde risico op angio-oedeem (zie rubriek 4.3 en 4.4). De behandeling met ramipril mag pas 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden ingesteld. De behandeling met sacubitril/valsartan mag pas 36 uur na de laatste dosis ramipril worden ingesteld.

Extracorporale behandelingen die leiden tot contact van bloed met negatief geladen oppervlakken zoals dialyse of hemofiltratie met bepaalde hoge-flux membranen (bijv. polyacrylonitril membranen) en LDL (low density lipoprotein) aferese met dextraansulfaat omwille van het verhoogd risico op ernstige anafylactoïde reacties (zie rubriek 4.3). Als een dergelijke behandeling vereist is, moet

worden overwogen om een ander type dialysemembraan of een andere klasse antihypertensiva te gebruiken.

Voorzorgen bij gebruik

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

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

Vasopressieve sympathomimetica en andere stoffen (bijv. isoprotenerol, dobutamine, dopamine, epinefrine) die het antihypertensieve effect van ramipril kunnen verminderen: Controle van de bloeddruk wordt aanbevolen.

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

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

Antidiabetica waaronder insuline: Er kunnen hypoglykemische reacties optreden. Controle van de bloedglucosespiegel wordt aanbevolen.

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

mTOR-remmers of DPP-IV-remmers: Er is mogelijk een verhoogd risico op angio-oedeem bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken zoals mTOR-remmers (bv. temsirolimus, everolimus, sirolimus) of vildagliptine. Voorzichtigheid moet worden betracht als de behandeling wordt ingesteld (zie rubriek 4.4).

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

Sacubitril/valsartan: Het gelijktijdige gebruik van ACE-remmers met sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd vanwege het verhoogde risico op angio-oedeem.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Er kunnen geen duidelijke conclusies getrokken worden uit resultaten van epidemiologisch onderzoek naar het risico van teratogene effecten als gevolg van blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap; een kleine toename in het risico kan echter niet worden uitgesloten. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een alternatieve anti-

hypertensieve 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.

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

Borstvoeding

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

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

Sommige 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. besturen van een voertuig of het 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 zijn onder andere 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:

Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
--	-------------	-------------	---------------	--------------------	--------------------

	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Hartaan- doeningen		Myocardischemie met inbegrip van angina pectoris of myocardinfarct, tachycardie, aritmie, palpitaties, perifeer oedeem			
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen		Eosinofilie	Daling van het aantal witte bloedcellen (waaronder neutropenie of agranulocytose), daling van het aantal rode bloedcellen, daling van het hemoglobinegehalte, daling van het aantal bloedplaatjes		Beenmergdepressie, pancytopenie, hemolytische anemie
Zenuwstelsel- aandoeningen	Hoofdpijn, duizeligheid	Paresthesie, vertigo, ageusie, dysgeusie	Tremor, evenwichtsstoornissen		Cerebrale ischemie waaronder ischemische CVA TIA (transient ischemic attack), verstoorde psychomotorische vaardigheden, branderig gevoel, parosmie
Oogaan- doeningen		Gezichtsstoornissen met inbegrip van wazig zicht	Conjunctivitis		
Evenwichts- orgaan- en ooraan- doeningen			Vermindering van het gehoor, tinnitus		

	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Niet-productieve prikkelhoest, bronchitis, sinusitis, dyspneu	Bronchospasmen waaronder verergering van astma, neuscongestie			
Maagdarmstelselaandoeningen	Gastro-intestinale ontsteking, spijsverteringsstoornissen, buikklachten, dyspepsie, misselijkheid, braken	Pancreatitis (er werden zeer uitzonderlijk gevallen met een fatale afloop gerapporteerd met ACE-remmers), verhoogde pancreasenzymen, angio-oedeem van de dunne darm, pijn in de bovenbuik met inbegrip van gastritis, constipatie, droge mond	Glossitis		Afteuze stomatitis
Nier- en urinewegaandoeningen		Nierfunctiestoornissen met inbegrip van acuut nierfalen, toegenomen urine-excretie, verergering van reeds bestaande proteïnurie, verhoogd bloedureum, verhoogde bloedcreatininespiegel			
Huid- en onderhuidaandoeningen	Rash, in het bijzonder maculopapulaire rash	Angio-oedeem; zeer uitzonderlijk kan de luchtwegobstructie als gevolg van angio-oedeem fataal zijn; pruritus, hyperhidrosis	Exfoliatieve dermatitis, urticaria, onycholyse	Fotosensibiliteitsreacties	Toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnson syndroom, erythema multiforme, pemphigus, verergering van psoriasis, psoriaforme dermatitis, pemfigoid of lichenoid exantheem of

	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
					enantheem, alopecia
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Spierspasmen, myalgie	Artralgie			
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verhoogd bloedkaliumgehalte	Anorexie, verminderde eetlust			Daling van het natriumgehalte in het bloed
Bloedvataandoeningen	Hypotensie, orthostatische hypotensie, syncope	Blozen	Vasculaire stenose, hypoperfusie, vasculitis		Fenomeen van Raynaud
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pijn op de borst, vermoeidheid	Pyrexie	Asthenie		
Immuunsysteem-aandoeningen					Anafylactische of anafylactoïde reacties, toename van antinucleaire antilichamen
Endocriene aandoening					syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)
Lever- en gal-aandoeningen		Stijging van leverenzymen en/of van het geconjugeerd bilirubine	Cholestatische icterus, hepatocellulair letsel		Acuut leverfalen, cholestatische of cytolytische hepatitis (een fatale afloop was zeer

	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
					uitzonderlijk).
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Voorbijgaande erectiele impotentie, verminderd libido			Gynaecomastie
Psychische stoornissen		Depressieve stemming, angst, zenuwachtigheid, rusteloosheid, slaapstoornissen waaronder somnolentie	Verwardheid		Concentratie- stoornissen

Pediatrische patiënten

In twee klinische studies werd de veiligheid van ramipril gevolgd in 325 kinderen en adolescenten in de leeftijd van 2 tot 16 jaar. Hoewel de aard en ernst van de bijwerkingen gelijk waren aan die bij volwassenen, lag de frequentie van de volgende effecten hoger in kinderen:

Tachycardie, neuscongestie en rhinitis "vaak" ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$) bij pediatrische, en "soms" ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$) bij volwassen patiënten.

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 "soms" ($1/1.000$ tot $< 1/100$) bij pediatrische populatie, en "zelden" ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$) bij volwassen patiënten.

Over het geheel genomen is het veiligheidsprofiel van ramipril in pediatrische patiënten niet significant verschillend van het veiligheidsprofiel in 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, elektrolytenstoornissen en nierfalen omvatten.

Behandeling

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

Ramipriilaat, de actieve metabooliet van de prodrug ramipril, remt het enzym dipeptidylcarboxypeptidase I (synoniemen: angiotensin-converting enzyme, kininase II). In plasma en weefsel katalyseert dit enzym de omzetting van angiotensine I tot de actieve vasoconstrictor angiotensine II, alsook de afbraak van de actieve vasodilatator bradykinine. Een verminderde vorming van angiotensine II en een remming van de afbraak van bradykinine leiden tot vasodilatatie. Aangezien angiotensine II ook de afgifte van aldosteron stimuleert, veroorzaakt ramipriilaat een afname van de aldosteronsecretie. De gemiddelde respons op een monotherapie met een ACE-remmer was lager bij negroïde (Afro-Caribische) hypertensieve patiënten (gewoonlijk een hypertensieve populatie met een laag reninegehalte) dan bij niet-negroïde patiënten.

Farmacodynamische effecten

Antihypertensieve eigenschappen:

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

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

Het maximale antihypertensieve 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 buitensporige rebound stijging van de bloeddruk.

Hartfalen

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/nierbescherming:

Een preventieve placebogecontroleerde studie (de HOPE-studie) werd uitgevoerd waarbij ramipril werd toegevoegd aan de standaardbehandeling bij meer dan 9200 patiënten. De patiënten met een

verhoogd risico op cardiovasculair lijden na een atherotrombotische cardiovasculaire ziekte (voorgeschiedenis van coronair hartlijden, CVA of perifeer vaatlijden) of diabetes mellitus met minstens één bijkomende risicofactor (gedocumenteerde micro-albuminurie, hypertensie, gestegen totale cholesterol, lage HDL (high-density lipoprotein) cholesterol spiegel of sigaretten roken) werden ingesloten in de studie.

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

De HOPE studie: Belangrijkste resultaten

	Ramipril	Placebo	Relatief risico (95% betrouwbaarheidsinterval)	p-waarde
	%	%		
Alle patiënten	N=4645	N=4652		
Primaire gecombineerde fenomenen	14,0	17,8	0,78 (0,70-0,86)	<0,001
Myocardinfarct	9,9	12,3	0,80 (0,70-0,90)	<0,001
Overlijden door cardiovasculaire oorzaken	6,1	8,1	0,74 (0,64-0,87)	<0,001
CVA	3,4	4,9	0,68 (0,56-0,84)	<0,001
Secundaire eindpunten				
Overlijden door om het even welke oorzaak	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005
Noodzaak voor revascularisatie	16,0	18,3	0,85 (0,77-0,94)	0,002
Ziekenhuisopname voor instabiele angina	12,1	12,3	0,98 (0,87-1,10)	NO
Ziekenhuisopname voor hartfalen	3,2	3,5	0,88 (0,70-1,10)	0,25
Complicaties gerelateerd aan diabetes	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 3577 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 op ramipril en 149 (8,4 %) op placebo manifeste nefropathie ontwikkelden, wat overeenkomt met een RRR 24 %; 95 % BI [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 verslechtering 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 proteinurie (≥ 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 vanwege voordeel in ramipril groep) toonde aan dat de gemiddelde snelheid van verslechtering 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 verschil tussen de groepen bedroeg bijgevolg 0,34 [0,03-0,65] per maand, en ongeveer 4 ml/min/jaar; 23,1 % van de patiënten in de ramipril groep behaalden het gecombineerd secundair eindpunt van verdubbeling van de baseline serumcreatinineconcentratie en/of terminaal nierlijden (ESRD: end-stage renal disease) (behoefte aan dialyse of niertransplantatie) vs. 45,5 % in de placebogroep ($p = 0,02$).

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

In twee grote, gerandomiseerde, gecontroleerde trials (ONTARGET - Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial en VA NEPHRON-D - The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) is het gebruik van de combinatie van een ACE-remmer met een angiotensine II-receptorantagonist onderzocht.

ONTARGET was een studie bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculair of cerebrovasculair lijden, of diabetes mellitus type 2 in combinatie met tekenen van eind-orgaanschade. VA NEPHRON-D was een studie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en diabetische nefropathie.

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

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

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

Secundaire preventie na een 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 % BI [11-40 %]).

Pediatrische patiënten

In een gerandomiseerde, dubbelblinde, klinische studie met 244 pediatrische patiënten met hypertensie (73% primaire hypertensie) in de leeftijd van 6 tot 16 jaar, kregen de patiënten ofwel een lage, een medium of hoge dosering ramipril om ramiprilaat plasma concentraties te bereiken die overeenkwamen met dosisbereiken in volwassenen van 1,25 mg, 5 mg en 20 mg op basis van lichaamsgewicht. Na 4 weken bleek ramipril niet effectief in het eindpunt systolische

bloeddrukverlaging, maar de diastolische bloeddruk werd verlaagd bij de hoogste dosering. Zowel de middelmatige als de hoge dosering ramipril lieten een significante reductie zien van de systolische en de diastolische bloeddruk in kinderen met een bewezen hypertensie.

Het effect werd niet gezien in een 4 weken dosis-escalatie, gerandomiseerde, dubbelblinde studie naar de effecten van onttrekking met 218 pediatrische patiënten in de leeftijd van 6 tot 16 jaar (75% primaire hypertensie). Hierin werd bij zowel de diastolische als de systolische bloeddruk een matige terugval gezien, maar niet een statistisch significante terugkeer tot basisniveau bij alle drie de geteste doseringen (lage dosering (0,625 mg-2,5 mg), medium dosering (2,5 – 10 mg) en hoge doseringen (5 mg – 20 mg), gebaseerd op lichaamsgewicht). Ramipril had geen lineaire dosis-repons relatie in de pediatrische populatie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt ramipril snel geabsorbeerd vanuit het maagdarmkanaal: de piekplasmaconcentraties van ramipril worden binnen een uur bereikt. Op basis van de uitscheiding in de urine bedraagt de absorptiegraad minstens 56% en deze wordt niet significant beïnvloed door de aanwezigheid van voedsel in het maagdarmkanaal. 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 serumeiwitbinding van ramipril bedraagt ongeveer 73% en deze van ramiprilaat ongeveer 56%.

Biotransformatie

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

Eliminatie

De excretie van de metabolieten gebeurt voornamelijk via de nieren.

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

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

Patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2)

Renale excretie van ramipril is verminderd bij patiënten met verminderde nierwerking, 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 leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

Bij patiënten met verminderde leverfunctie was het metabolisme van ramipril tot ramiprilaat vertraagd omwille van een verminderde activiteit van lever esterasen, en de plasmaspiegels van ramipril bij deze

patiënten waren verhoogd. De piekconcentraties van ramiprilaat bij deze patiënten zijn echter niet verschillend van deze die waargenomen werden bij personen met een normale leverfunctie.

Borstvoeding

Een 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.

Pediatische patiënten

Het farmacokinetisch profiel van ramipril werd onderzocht in 30 pediatisch hypertensieve patiënten in de leeftijd van 2 tot 16 jaar met een lichaamsgewicht van meer dan 10 kg. Na toediening van doseringen van 0,05 tot 0,2 mg/kg werd ramipril snel en in hoge mate gemetaboliseerd tot ramiprilaat. Piek plasma concentraties voor ramiprilaat werden waargenomen binnen 2-3 uur. De klaring van ramiprilaat was sterk gecorreleerd met zowel de log-waarde van het lichaamsgewicht ($p < 0.01$) als met de dosering ($p < 0.001$). Klaring en distributievolume nemen toe met de toenemende leeftijd van de kinderen bij iedere doseringsgroep. Bij een dosering van 0,05 mg/kg in kinderen waren de blootstellingsniveau's vergelijkbaar met die in volwassenen die behandeld werden met 5 mg ramipril. Bij een dosering van 0,2 mg/kg in kinderen werden blootstellingsniveau's waargenomen die hoger lagen dan de maximaal aanbevolen dosering van 10 mg per dag in volwassenen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Studies in verband met de reproductieve toxiciteit bij de rat, het konijn en de aap brachten geen teratogene eigenschappen aan het licht.

De fertiliteit was niet verstoord bij mannelijke noch bij vrouwelijke ratten.

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule:

Gepregelatiniseerd maïszetmeel

Omhulsel van de capsule

Gelatine

Titaandioxide (E171)

Erythrosine (E127) (Voor 2,5 mg, 5 mg & 10 mg)
Indigokarmijn (E132) (Voor 10 mg)
Zwart ijzeroxide (E172) (Voor 10 mg)
Geel ijzeroxide (E172) (Voor 1,25 mg & 2,5 mg)
Patentblauw V (E131) (Voor 5 mg)

Drukinkt op het omhulsel van de capsule: Schellak, propyleenglycol, kaliumhydroxide, zwart ijzeroxide (E172).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

1,25 mg: 18 maanden

2,5 mg: 2 jaar (voor alu/alu verpakking) & 18 maanden (PVdC-Alu verpakking)

5 mg en 10 mg: 3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C

In de originele verpakking bewaren, ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Alu/alu blister & PVC/PVdC-Alu blister

Verpakkingen met 7, 14, 21, 28, 30, 50, 90 en 100 harde capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Nederland

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

1,25 mg: RVG 110566

2,5 mg: RVG 110567

5 mg: RVG 110568

10 mg: RVG 110569

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 maart 2013
Datum van laatste verlenging: 12 februari 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 8 oktober 2021