


Ramipril Aurobindo 1,25 2,5 mg, tabletten RVG 117716, 117718	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2305 Pag. 1 van 21

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ramipril Aurobindo 1,25 mg, tabletten
Ramipril Aurobindo 2,5 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke Ramipril Aurobindo 1,25 mg, tablet, bevat 1,25 mg ramipril.
Elke Ramipril Aurobindo 2,5 mg, tablet, bevat 2,5 mg ramipril.

Hulpstof met bekend effect:

Elke Ramipril Aurobindo 1,25 mg, tablet, bevat 12,1 mg lactosemonohydraat
Elke Ramipril Aurobindo 2,5 mg, tablet, bevat 10,8 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Ramipril Aurobindo 1,25 mg, tabletten

De tablet is wit tot gebroken wit van kleur, is rond met platte vlakken en schuin aflopende randen [diameter 5,0 mm]. Het is een ongecoate tablet met aan één kant de inscriptie "H" en "17".

Ramipril Aurobindo 2,5 mg, tabletten


De tablet is licht geel tot geel gekleurd, is rond met platte vlakken en schuin aflopende randen [diameter 5,0 mm].

Het is een ongecoate tablet met aan één kant de inscriptie "H" en "18" elk aan een kant van een breuklijn, de andere kant is leeg. De tablet kan verdeeld worden in 2 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 :

Ramipril Aurobindo 1,25 2,5 mg, tabletten RVG 117716, 117718	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2305 Pag. 2 van 21

- Glomerulaire diabetische nefropathie in een vroeg stadium gekenmerkt door de aanwezigheid van microalbuminurie,
 - 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 van de acute fase van myocardinfarct bij patiënten met klinische tekenen van hartinsufficiëntie indien de behandeling wordt gestart > 48 uur na een acuut myocardinfarct.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

Ramipril Aurobindo 2,5 mg tabletten:

Deze tablet is niet geschikt voor doseringen onder 1,25mg

Volwassenen

Patiënten behandeld met diuretica

Hypotensie kan optreden na het opstarten van de behandeling met Ramipril Aurobindo; dit is waarschijnlijker 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 Aurobindo gestart worden met een dosis van 1,25 mg. De nierfunctie en de het serumkalium moeten gecontroleerd worden. De erop volgende doseringen van Ramipril Aurobindo 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 (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1).

Startdosis

Ramipril Aurobindo moet geleidelijk gestart worden met een aanbevolen startdosering van 2,5 mg per dag. Patiënten met een sterk geactiveerd renine-angiotensine-aldosteronsysteem kunnen een overdreven bloeddrukdaling ondervinden na toediening van de startdosis. Bij dergelijke patiënten

Ramipril Aurobindo 1,25 2,5 mg, tabletten RVG 117716, 117718	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2305 Pag. 3 van 21

wordt een startdosis van 1,25 mg aanbevolen en de behandeling moet onder medisch toezicht worden opgestart (zie rubriek 4.4).

Titratie- en onderhoudsdosering

De dosering mag om de twee tot vier weken verdubbeld worden om geleidelijk de beoogde bloeddruk te bereiken; de maximale toegestane dosering 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 onderhoudsdosering

Afhankelijk van de tolerantie van de patiënt voor het werkzame bestanddeel, moet de dosering geleidelijk worden verhoogd. Het is aanbevolen om de dosering na één of twee weken behandeling te verdubbelen en

– na nog eens twee tot 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 microalbuminurie:

Startdosis:

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

Titratie- en onderhoudsdosering

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

Bij patiënten met diabetes en minstens één cardiovasculair risico

Startdosis:

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


Titratie- en onderhoudsdosering

Afhankelijk van de tolerantie van de patiënt voor het werkzame bestanddeel, wordt de dosis vervolgens verhoogd. Het is aanbevolen om de dagelijkse dosering 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 dagdosering is 10 mg.

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

Startdosis:

De aanbevolen startdosering is 1,25 mg van Ramipril Aurobindo eenmaal daags.

Ramipril Aurobindo 1,25 2,5 mg, tabletten RVG 117716, 117718	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2305 Pag. 4 van 21

Titratie- en onderhoudsdosering

Afhankelijk van de tolerantie van de patiënt voor het werkzame bestanddeel, wordt de dosering 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

Startdosering

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

Titratie- en onderhoudsdosering

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

Secundaire preventie na een acuut myocardinfarct en met hartinsufficiëntie

Startdosis

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

Zie ook dosering bij patiënten behandeld met diuretica hierboven.

Titratie- en onderhoudsdosering

De dagdosering wordt vervolgens verhoogd door de dosis om de één tot drie dagen te verdubbelen tot de beoogde onderhoudsdosis van 5 mg tweemaal daags. De onderhoudsdosering wordt, indien mogelijk, verdeeld over 2 toedieningen per dag.


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

Bijzondere populaties

Patiënten met nierfunctiestoornissen

De dagdosering bij patiënten met nierinsufficiëntie moet gebaseerd worden 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 dagdosering 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 dagdosering is 5 mg;
- als de creatinineklaring gelegen is tussen 10-30 ml/min, is de startdosis 1,25 mg/dag en de maximale dagdosering is 5 mg;
- bij hypertensieve patiënten die hemodialyse ondergaan: ramipril is enigszins dialyseerbaar; de startdosis is 1,25 mg/dag en de maximale dagdosering is 5 mg; het geneesmiddel moet enkele uren na de hemodialyse toegediend worden.

Ramipril Aurobindo 1,25 2,5 mg, tabletten RVG 117716, 117718	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2305 Pag. 5 van 21

Patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2)

Bij patiënten met leverinsufficiëntie mag de behandeling met Ramipril Aurobindo alleen onder strikt medisch toezicht worden opgestart en de maximale dagdosering 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 ongewenste effecten, in het bijzonder bij zeer oude en fragiele patiënten. Een verlaagde startdosis van 1,25 mg ramipril moet in overweging worden genomen.

Pediatrische patiënten

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

De huidige beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8, 5.1, 5.2 en 5.3, maar er kan geen dosisaanbeveling worden gedaan.

Wijze van toediening

Oraal gebruik

4.3 Contra-indicaties


- Overgevoeligheid voor het werkzame stof, voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen) of voor een andere ACE-remmer (Angiotensine-Converterend-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. Ramipril mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril / valsartan worden gestart (**zie rubrieken 4.4 en 4.5**)
- Extracorporale behandelingen die leiden tot contact van bloed met negatief geladen oppervlakken (zie rubriek 4.5)
- Significante bilaterale nierarterie stenose of stenose van de nierarterie van één enkele functionerende nier.
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6)
- Ramipril mag niet gebruikt worden bij patiënten met een hypotensieve of hemodynamisch instabiele toestand.
- Het gelijktijdig gebruik van Ramipril Aurobindo 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

Bijzondere populaties

Zwangerschap : Therapie met ACE-remmers zoals ramipril, of Angiotensine-II-ReceptorAntagonisten (AIIRAs) moeten 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-remmertherapie noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld, dient de behandeling met ACE-remmers/ AIIRAs 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

Ramipril Aurobindo 1,25 2,5 mg, tabletten RVG 117716, 117718	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2305 Pag. 6 van 21

- Patiënten met een sterk geactiveerd renine-angiotensine-aldosteronsysteem

Patiënten met een sterk geactiveerd renine-angiotensine-aldosteronsysteem 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-aldosteronsysteem 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 anesthesie met middelen die hypotensie veroorzaken.

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

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

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

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

ACE-remmers en angiotensine-II-receptorantagonisten dienen niet gelijktijdig te worden gebruikt 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 angiotensineconverterend-enzymremmers 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

Ramipril Aurobindo 1,25 2,5 mg, tabletten RVG 117716, 117718	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2305 Pag. 7 van 21

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

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd vanwege een verhoogd risico op angio-oedeem. Behandeling met sacubitril/valsartan mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis **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 Aurobindo (zie rubriek 4.8). Deze patiënten consulteerden met buikpijn (met of zonder misselijkheid of braken) hun arts.

Anafylactische reacties tijdens desensibilisatie


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

Serumkalium

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, bij patiënten ouder dan 70 jaar en/of bij patiënten die kaliumsupplementen (waaronder zoutvervangers), kaliumsparende diuretica, trimethoprim of co-trimoxazol (ook bekend als trimethoprim/sulfamethoxazol) en 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).

Elektrolytencontrole: hyponatriëmie

Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH) en de daaropvolgende hyponatriëmie is waargenomen bij sommige patiënten behandeld met ramipril. Het wordt aanbevolen

Ramipril Aurobindo 1,25 2,5 mg, tabletten RVG 117716, 117718	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2305 Pag. 8 van 21

dat serum natrium niveaus regelmatig bij ouderen en bij andere patiënten met risico op hyponatriëmie moeten worden gecontroleerd.

Neutropenie/agranulocytose

Neutropenie/agranulocytose alsook trombocytopenie en anemie zijn zelden waargenomen en beenmergsuppressie is ook gerapporteerd. Het is aanbevolen om het aantal witte bloedcellen te controleren om een mogelijke leukopenie te kunnen opsporen. Een frequentere controle wordt aangeraden in de beginfase van de behandeling en bij patiënten met nierfunctiestoornissen, patiënten met een gelijktijdige collageenziekte (bijv. lupus erythematoses 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 hebben 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 is 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 de zeldzame erfelijke aandoeningen galactose-intolerantie, totaal lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.


Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, 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-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine-II-receptorantagonisten of 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

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)afereze met dextraansulfaat omwille van het verhoogd risico op ernstige anafylactoïde reacties (zie rubriek 4.3). Als een dergelijke behandeling vereist is, moet men overwegen om een ander type dialysemembraan of een andere klasse antihypertensiva te gebruiken.

Ramipril Aurobindo 1,25 2,5 mg, tabletten RVG 117716, 117718	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2305 Pag. 9 van 21

Geneesmiddelen die het risico op angio-oedeem verhogen

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

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

Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers

Hoewel het serumkalium gewoonlijk binnen de normaalwaarden blijft, kan hyperkaliëmie optreden bij sommige patiënten die met ramipril worden behandeld. Kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, triamteren of amiloride), kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers kunnen een significante verhoging van het serumkalium veroorzaken. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van ramipril met andere middelen die het serumkalium verhogen, zoals trimethoprim en 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, 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 sympathicomimetica en andere stoffen (bijv. iosoprotenerol, dobutamine, dopamine, epinefrine) die het antihypertensief effect van Ramipril Aurobindo kunnen verminderen: 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. Controle van de bloedglucose is aanbevolen.

Ramipril Aurobindo 1,25 2,5 mg, tabletten RVG 117716, 117718	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2305 Pag. 10 van 21

Niet-steroidale 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 kaliëmie.

Nepilysine (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).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Ramipril Aurobindo wordt 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).


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-remmertherapie 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-ReceptorAntagonist (AIIRA) gedurende het tweede en derde trimester foetale toxiciteit (verminderde nierfunctie, oligohydramnïe, vertraging in schedelverharding) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) kan induceren (zie ook rubriek 5.3). Als blootstelling aan een ACE-remmer vanaf het tweede trimester van de zwangerschap heeft plaatsgevonden, wordt een echoscopie van de nierfunctie en de schedel aanbevolen. Pasgeborenen van wie de moeder ACE-remmers 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 bij borstvoeding dienen gekozen te worden, 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 ongewenste effecten (bijv. symptomen van een bloeddrukdaling zoals duizeligheid) kunnen het concentratie- en reactievermogen van de patiënt verstoren en vormen daarom een risico in situaties waarin deze vaardigheden van cruciaal belang zijn (bijv. besturen van een voertuig of machines).

Ramipril Aurobindo 1,25 2,5 mg, tabletten	RVG 117716, 117718	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2305	Pag. 11 van 21

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel


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

Tabel met bijwerkingen


De frequentie van ongewenste reacties 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 de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.


	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
<u>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</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>Immuunsysteemaandoeningen</u>					Anafylactische of anafylactoïde reacties, toename van antinucleaire antilichamen
<u>Endocriene aandoeningen</u>					Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)
<u>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</u>	Stijging van het bloedkalium	Anorexie, verminderde eetlust			Daling van het bloednatriumgehalte

Ramipril Aurobindo 1,25 2,5 mg, tabletten	RVG 117716, 117718	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2305 Pag. 12 van 21

	gehalte				
<u>Psychische stoornissen</u>		Depressieve stemming, angst, zenuwachtigheid, nervositeit, rusteloosheid, slaapstoornissen waaronder somnolentie	Verwarde toestand		Concentratiestoornissen
<u>Zenuwstelselaandoeningen</u>	Hoofdpijn, duizeligheid	Vertigo, paresthesie, ageusie, dysgeusie,	Tremor, evenwichtsstoornissen		Cerebrale ischemie waaronder ischemisch CVA en TIA (transient ischaemic attack), verstoorde psychomotorische vaardigheden, brandend gevoel, parosmie
<u>Oogaandoeningen</u>		Gezichtsstoornissen met inbegrip van wazig zicht	Conjunctivitis		
<u>Evenwichtsorgan- en ooraandoeningen</u>			Gehoorstoornissen, tinnitus		
<u>Hartaandoeningen</u>		Myocardischemie met inbegrip van angina pectoris of myocardinfarct, tachycardie, aritmie, palpaties, perifeer oedeem			
<u>Bloedvataandoeningen</u>	Hypotensie, orthostatische bloeddruk verlaagd, syncope	Blozen	Vasculaire stenose, hypoperfusie, vasculitis		Fenomeen van Raynaud
<u>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen</u>	Niet-productieve prikkelhoest, bronchitis, sinusitis, dyspneu	Bronchospasmen waaronder verergering van astma, neuscongestie			
<u>Maagdarmstelselaandoeningen</u>	Gastrointestinale inflammatie, digestieve stoornissen,	Pancreatitis (gevallen met een fatale afloop werden zeer uitzonderlijk gerapporteerd met	Glossitis		Afteuze stomatitis

Ramipril Aurobindo 1,25 2,5 mg, tabletten RVG 117716, 117718	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2305 Pag. 13 van 21

	buikklachten, dyspepsie, diarree, misselijkheid, braken	ACEremmers), gestegen pancreasenzymen, angio-oedeem van de dunne darm, pijn in de bovenbuik met inbegrip van gastritis, constipatie, droge mond			
<u>Lever- en galaandoeningen</u>		Stijging van leverenzymen en/of van geconjugeerd bilirubine	Cholestatische geelzucht, hepatocellulair letsel		Acute leverinsufficiënte, cholestatische of cytolytische hepatitis (een fatale afloop was zeer uitzonderlijk),
<u>Huid- en onderhuidaandoeningen</u>	Huiduitslag in het bijzonder maculopapulaire uitslag	Angio-oedeem: zeer uitzonderlijk, kan de luchtwegobstructie als gevolg van angio-oedeem een fatale afloop hebben; pruritus, hyperhidrosis	Exfoliatieve dermatitis, urticaria, onycholysis	Fotosensibiliteitsreactie	Toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnson syndroom, erythema multiforme, pemphigus, verergering van psoriasis, psoriasiforme dermatitis, pemfigoïd of lichenoid exantheem of enantheem, alopecia
<u>Skeletspierstelsel - en bindweefselaandoeningen</u>	Spierspasmen, myalgie	Artralgie			
<u>Nier- en urinewegaandoeningen</u>		Nierfunctiestoornissen met inbegrip van acute nierinsufficiëntie, toegenomen urine-excretie, verergering van vooraf bestaande proteïnurie, gestegen uremie, gestegen creatininemie			
<u>Voortplantingsstelsel- en borstaan</u>		Voorbijgaande erectiele impotentie,			Gynaecomastie

Ramipril Aurobindo 1,25 2,5 mg, tabletten	 AUROBINDO
RVG 117716, 117718	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2305 Pag. 14 van 21

<u>doeningen</u>		verminderde libido			
<u>Algemene aandoeningen en toedienings plaatsstoornissen</u>	Pijn op de borst, vermoeidheid	Pyrexie	Asthenie		

Pediatrische patiënten

De veiligheid van ramipril werd gevolgd in 325 kinderen en adolescenten, in de leeftijd van 2 tot 16 jaar, in twee klinische studies. 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" (ie, $\geq 1/100$, $< 1/10$) in de pediatrische, en "soms" (i.e., $\geq 1/1.000$, $< 1/100$) in de volwassen populatie.
- Conjunctivitis "vaak" (i.e., $\geq 1/100$, $< 1/10$) in de pediatrische, en "zelden" (ie, $\geq 1/10.000$, $< 1/1000$) in de volwassen populatie
- Tremor en urticaria: "soms" (ie, $\geq 1/1.000$, $< 1/100$) in de pediatrische populatie, en "zelden" (i.e., $\geq 1/10.000$, $< 1/1000$) in de volwassen populatie.

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 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 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). Ramiprilaat, 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

Ramipril Aurobindo 1,25 2,5 mg, tabletten RVG 117716, 117718	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2305 Pag. 15 van 21

Ramiprilaat, de actieve metabooliet van de prodrug ramipril, remt het enzym dipeptidylcarboxypeptidase I (synoniemen: angiotensine-converterend-enzym; kininase II). In plasma en weefsel katalyseert dit enzym de omzetting van angiotensine I tot de actieve vasoconstrictorische stof angiotensine II, alsook de afbraak van de actieve vasodilatator bradykinine. Een verminderde vorming van angiotensine II en een remming van de afbraak van bradykinine leiden tot vasodilatatie. Aangezien angiotensine II ook de afgifte 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 plasmaflow 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 antihypertensieve 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 hartminuutvolume en verbeterde cardiale index). Het verminderde ook de neuro-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 cardiovasculaire ziekte 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, verhoogd totale cholesterol, lage HDL (high-density lipoprotein) cholesterolspiegel 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%	p-
--	----------	---------	----------------------	----

Ramipril Aurobindo 1,25 2,5 mg, tabletten	RVG 117716, 117718	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2305	Pag. 16 van 21

	%	%	betrouwbaarheidsinterval)	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 diabetes type 2 (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 % BI [3-40], $p = 0,027$.


De REIN studie, een multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie met parallelgroepen, had tot doel om het effect van de behandeling met ramipril op het percentage van deterioratie van de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR: glomerular function rate) te evalueren bij 352 normotensieve of hypertensieve patiënten (18-70 jaar oud) die leden aan lichte (i.e. 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 voornaamste analyse van de patiënten met de ernstigste proteïnurie (stratum vroegtijdig stopgezet omwille van voordeel in ramipril groep) toonde aan dat de gemiddelde snelheid van deterioratie van GFR per maand lager was met ramipril dan met placebo; -0,54 (0,66) vs. -0,88 (1,03) ml/min/maand, $p = 0,038$. Het intergroep verschil bedroeg bijgevolg 0,34 [0,03-0,65] per maand, en ongeveer 4 ml/min/jaar; 23,1 % van de patiënten in de ramipril groep behaalden het gecombineerd secundair eindpunt van verdubbeling van de baseline serumcreatinineconcentratie en/of terminaal nierlijden (ESRD: end-stage renal disease) (behoefte aan dialyse of niertransplantatie) vs. 45,5 % in de placebogroep ($p = 0,02$).

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

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

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

Ramipril Aurobindo 1,25 2,5 mg, tabletten RVG 117716, 117718	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2305 Pag. 17 van 21

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 door patiënten met diabetische nefropathie.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was een studie die was ontworpen 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 CVA kwamen beide numeriek vaker voor in de aliskirengroep dan in de placebogroep, en bijwerkingen en belangrijke ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en renale disfunctie) werden vaker in de aliskirengroep 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 periode 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 gerandomiseerd, 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 mediane of hoge dosering ramipril om ramiprilaat plasmaconcentraties te bereiken die corresponderen met doseringen 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 mediane als de hoge dosering ramipril lieten een significante reductie zien van de systolische en de diastolische bloeddruk in kinderen met een bewezen hypertensie.

Dit 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 rebound gezien, maar niet een statistisch significante terugkeer tot baseline bij alle drie de geteste doseringen (lage dosering (0,625 mg-2,5 mg), mediane dosering (2,5 – 10 mg) of hoge doseringen (5 mg – 20 mg) van ramipril, gebaseerd op lichaamsgewicht). Ramipril had geen lineaire dosis-reponsrelatie in de pediatrische populatie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Ramipril Aurobindo 1,25 2,5 mg, tabletten RVG 117716, 117718	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2305 Pag. 18 van 21

Farmacokinetiek en metabolisme

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 deze van ramiprilaat ongeveer 56%.

Biotransformatie

Ramipril wordt bijna volledig gemetaboliseerd tot ramiprilaat, en tot het diketopiperazine ester, het diketopiperazinezuur, 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. Door 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 resulteert in 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 door 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:

Na een enkele orale dosis van ramipril is er een niet-detecteerbare spiegel van ramipril en zijn metaboliet in de moedermelk. Echter het effect van meerdere doses is niet bekend.

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

Ramipril Aurobindo 1,25 2,5 mg, tabletten RVG 117716, 117718	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2305 Pag. 19 van 21

toediening van doseringen van 0,05 tot 0,2 mg/kg werd ramipril snel en in hoge mate gemetaboliseerd tot ramiprilaat. Piekplasmaconcentraties 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 namen toe met de toenemende leeftijd van de kinderen bij iedere doseringsgroep. Bij een dosering van 0,05 mg/kg in kinderen waren de bereikte 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 waarbij chronische orale toediening werd uitgevoerd bij ratten, honden en apen. Bij de 3 species werden er aanwijzingen gevonden voor plasma-elektrolytenverschuivingen en veranderingen in het bloedbeeld. Er werd een uitgesproken vergroting van het juxtaglomerulair apparaat waargenomen bij de hond en aap vanaf dagdoseringen van 250 mg/kg/d, als een teken van de farmacodynamische activiteit van ramipril. Ratten, honden en apen verdroegen dagdoseringen van 2, 2,5 en 8 mg/kg/dag respectievelijk zonder schadelijke effecten. Irreversibele nierschade werd waargenomen in zeer jonge ratten die een enkelvoudige dosering ramipril kregen toegediend. 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

Zetmeel, gepregelatiniseerd (maïszetmeel)
Lactosemonohydraat
Natriumwaterstofcarbonaat (E500)
Croscarmellose natrium (E468)
Geel ijzeroxide (E172) (alleen in de 2,5 mg tabletten)
Natriumstearylumaraat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Ramipril Aurobindo 1,25 2,5 mg, tabletten RVG 117716, 117718	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2305 Pag. 20 van 21

3jaar

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 (doorschijnend PVC/Aluminium)

De HDPE-flesverpakking is wit, rond en ondoorzichtig met schroefdop. De dop heeft een inductiesluiting gevoerd met textiel.

Verpakkingsgrootte:

Blisterverpakking: 14, 28, 30, 56 en 98 tabletten

Flesverpakking: 250 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 1,25 mg, tabletten RVG 117716

Ramipril Aurobindo 2,5 mg, tabletten RVG 117718

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 januari 2017

Datum van laatste verlenging van de vergunning: 21 september 2021

Ramipril Aurobindo 1,25 2,5 mg, tabletten RVG 117716, 117718	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2305 Pag. 21 van 21

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 9: 27 april 2023