

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

RAMIPRIL HCT DOC Generici 2,5 mg/12,5 mg, tabletten

RAMIPRIL HCT DOC Generici 5 mg/25 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

RAMIPRIL HCT DOC Generici 2,5/12,5 mg, tabletten:

Een tablet bevat: 2,5 mg ramipril en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

Hulpstof met bekend effect: Een tablet bevat 25 mg lactosemonohydraat en natrium.

RAMIPRIL HCT DOC Generici 5/25 mg, tabletten:

Een tablet bevat: 5 mg ramipril en 25 mg hydrochloorthiazide

Hulpstof met bekend effect: Een tablet bevat 50 mg lactosemonohydraat en natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

RAMIPRIL HCT DOC Generici 2,5/12,5, tabletten:

Witte gemodificeerde capsulevormige tablet. Aan één zijde bedrukt met "2.5" en "12.5" ander zijde zonder opschrift, breukstreep aan beide zijden.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

RAMIPRIL HCT DOC Generici 5/25, tabletten:

Witte gemodificeerde capsulevormige tablet. Aan één zijde bedrukt met "5" en "25" ander zijde zonder opschrift, breukstreep aan beide zijden.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van hypertensie.

Deze vaste dosis combinatie is aangewezen bij patiënten waarbij de bloeddruk onvoldoende onder controle is met ramipril alleen of hydrochloorthiazide alleen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

De dosis moet individueel aangepast worden volgens het profiel van de patiënt (zie rubriek 4.4) en de bloeddrukcontrole. De toediening van de vaste combinatie van ramipril en hydrochloorthiazide wordt gewoonlijk aanbevolen na dosistitratie met één van de individuele componenten. RAMIPRIL HCT DOC

Generici moet gestart worden in de laagste beschikbare dosis. Indien nodig, kan de dosis geleidelijk verhoogd worden om de beoogde bloeddruk te bereiken; de maximale toegestane doseringen zijn 10 mg ramipril en 25 mg hydrochloorthiazide per dag.

Bijzondere populaties

Patiënten behandeld met diuretica

Bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met diuretica, is voorzichtigheid aanbevolen aangezien hypotensie kan optreden na het opstarten van de behandeling. Er moet overwogen worden om de dosis van het diureticum te verlagen of het diureticum te stoppen alvorens een behandeling met RAMIPRIL HCT DOC Generici te starten.

Als beëindiging niet mogelijk is, wordt aanbevolen de behandeling te starten met de kleinst mogelijke dosis ramipril (1,25 mg per dag) in een vrije combinatie. Aanbevolen wordt om vervolgens over te schakelen naar een startdoserings van niet meer dan 2,5 mg ramipril / 12,5 mg hydrochloorthiazide.

Patiënten met nierfunctiestoornissen

RAMIPRIL HCT DOC Generici is gecontra-indiceerd bij ernstige nierfunctiestoornissen omwille van de hydrochloorthiazide component (creatinineklaring < 30 ml/min) (zie rubriek 4.3).

Patiënten met een verstoorde nierfunctie kunnen lagere doseringen van RAMIPRIL HCT DOC Generici nodig hebben. Patiënten met een creatinineklaring tussen 30 en 60 ml/min mogen alleen behandeld worden met de laagste vaste dosis combinatie van ramipril en hydrochloorthiazide na toediening van ramipril alleen. De maximale toegestane doseringen zijn 5 mg ramipril en 25 mg hydrochloorthiazide per dag.

Patiënten met leverinsufficiëntie

Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie mag de behandeling met RAMIPRIL HCT DOC Generici alleen onder strikt medisch toezicht worden opgestart en de maximale dagdoseringen zijn 2.5 mg ramipril en 12.5 mg hydrochloorthiazide.

RAMIPRIL HCT DOC Generici is gecontra-indiceerd bij ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

Oudere mensen

De aanvangsdoseringen moeten lager zijn en de daarop volgende dosistitraties moeten geleidelijker zijn omwille van een hoger risico op bijwerkingen, in het bijzonder bij zeer oude en fragiele patiënten.

Pediatrische patiënten

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

De 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.

Het wordt aanbevolen om RAMIPRIL HCT DOC Generici in te nemen eenmaal per dag, op hetzelfde tijdstip van de dag, gewoonlijk 's ochtends.

RAMIPRIL HCT DOC Generici kan ingenomen worden voor, met of na de maaltijden, omdat de inname van voedsel geen invloed heeft op de biobeschikbaarheid (zie rubriek 5.2).

RAMIPRIL HCT DOC Generici moet ingeslikt worden met vloeistof. Het mag niet gekauwd of geplet worden.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een andere ACE-remmer (Angiotensine-Conversie-Enzym remmer), andere thiazide diuretica, sulfonamide-derivaten of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde
- Voorgeschiedenis van angio-oedeem (ereditaire, idiopathische of te wijten aan een vorige angio-

- oedeem met ACE-remmers of AIIRAs)
- Extracorporale behandelingen die leiden tot contact van bloed met negatief geladen oppervlakken (zie rubriek 4.5)
- Belangrijke bilaterale arteria renalis stenose of stenose van de arteria renalis van één enkele functionerende nier
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6)
- Lactatie (zie rubriek 4.6)
- Ernstige nierinsufficiëntie met een creatinineklaring lager dan 30 ml/min bij niet gedialyseerde patiënten
- Klinisch relevante elektrolytenstoornissen die kunnen verergeren na behandeling met RAMIPRIL HCT DOC Generici (zie rubriek 4.4)
- Ernstige leverinsufficiëntie, hepatische encephalopathie
- Het gelijktijdig gebruik van RAMIPRIL HCT DOC Generici 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)
- Gelijktijdig gebruik met sacubitril/valsartan. De behandeling met cilazapril mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie ook rubriek 4.4 en 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijzondere populaties

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

- *Patiënten met een bijzonder risico op hypotensie*

Patiënten met een sterk geactiveerd renine-angiotensine-aldosteron systeem

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

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 linker ventrikel (bijv. stenose van de aorta- of mitralisklep)
- patiënten met een unilaterale stenose van de nierarterie met een tweede functionele nier
- patiënten die een vocht- of zouttekort hebben of kunnen ontwikkelen (waaronder patiënten met diuretica)
- patiënten met levercirrose en/of ascites
- patiënten die een zware chirurgische ingreep ondergaan of tijdens een anesthesie met middelen die hypotensie veroorzaken.

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

Chirurgie

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

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

De initiële behandelingsfase vereist bijzonder medisch toezicht.

- *Primair hyperaldosteronisme*

De combinatie ramipril + hydrochloorthiazide is geen preferentiële behandeling voor primair hyperaldosteronisme. Als ramipril + hydrochloorthiazide wordt gebruikt bij een patiënt met primair hyperaldosteronisme, moet de kalium plasmaspiegel zorgvuldig worden gecontroleerd.

- *Oudere mensen*

Zie rubriek 4.2.

- *Patiënten met leverziekten*

Elektrolytenstoornissen te wijten aan een behandeling met diuretica waaronder hydrochloorthiazide kunnen aanleiding geven tot hepatische encefalopathie bij patiënten met leverziekten.

Controle van de nierfunctie

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

Nierfunctiestoornissen

Bij patiënten met nierziekten kunnen thiaziden de ontwikkeling van uremie versnellen. Patiënten met nierfunctiestoornissen kunnen cumulatieve effecten van het werkzame bestanddeel ontwikkelen. Als progressieve nierinsufficiëntie manifest wordt, zoals blijkt uit een stijging van niet-eiwit stikstof, moet de behandeling nauwgezet opnieuw worden geëvalueerd, waarbij een stopzetting van de behandeling met het diureticum wordt overwogen (zie rubriek 4.3).

Elektrolytenstoornissen

Zoals bij elke patiënt die diuretica krijgt, moeten de serumelektrolyten regelmatig, op gepaste tijdstippen, worden gecontroleerd. Thiaziden, waaronder hydrochloorthiazide, kunnen vocht- of elektrolytenstoornissen veroorzaken (hypokaliëmie, hyponatriëmie en hypochloremische alkalose). Alarmtekens van vocht- of elektrolytenstoornissen of dehydratatie zijn een droge mond, dorst, zwakte, lethargie, sufheid, rusteloosheid, spierpijn of spierkrampen, spierversmoeidheid, hypotensie, oligurie, aritmieën, tachycardie en gastro-intestinale stoornissen zoals misselijkheid of braken. Hoewel hypokaliëmie zich kan ontwikkelen bij het gebruik van thiazide diuretica, kan een gelijktijdige behandeling met ramipril de diuretica-geïnduceerde hypokaliëmie verminderen. Het risico op hypokaliëmie is het grootst bij patiënten met levercirrose, bij patiënten die snelle diurese ondervinden, bij patiënten die inadequate elektrolyten krijgen en bij patiënten die een gelijktijdige behandeling met corticosteroïden of ACTH krijgen (zie rubriek 4.5). De eerste metingen van de plasmakaliumspiegels moeten uitgevoerd worden tijdens de eerste week volgend op de start van de behandeling. Indien lage kaliumspiegels worden gedetecteerd, is een correctie noodzakelijk.

Dilutie hyponatriëmie kan optreden. De verlaging van de natriumspiegels kunnen in het begin asymptomatisch zijn en een regelmatige controle is bijgevolg noodzakelijk. De controle moet frequenter gebeuren bij bejaarde patiënten en cirrhotische patiënten. Er werd aangetoond dat thiaziden de urinaire excretie van magnesium verhogen, wat kan leiden tot hypomagnesiëmie.

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 en/of bij patiënten die kaliumsupplementen (waaronder zoutvervangers), kaliumsparende diuretica, trimethoprim of co-trimoxazol (ook bekend als trimethoprim/sulfamethoxazol) of, in het bijzonder, aldosteronantagonisten of angiotensinereceptorblokkers gebruiken. Kaliumsparende diuretica en angiotensinereceptorblokkers dienen met voorzichtigheid toegepast

te worden bij patiënten die ACE-remmers gebruiken, waarbij de serumkaliumspiegels en de nierfunctie gemonitord moeten worden (zie rubriek 4.5).

Hepatische Encephalopathie

Elektrolytenstoornissen te wijten aan een behandeling met diuretica waaronder hydrochloorthiazide kunnen hepatische encephalopathie veroorzaken bij patiënten met leverziekten. De behandeling moet onmiddellijk worden stopgezet ingeval van hepatische encephalopathie.

Hypercalcemie

Hydrochloorthiazide stimuleert de renale reabsorptie van calcium en kan hypercalcemie veroorzaken. Het kan interfereren met een test voor de bijnierschilddrievuldrufunctie.

Overgevoeligheid/angio-oedeem

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

In geval van angio-oedeem moet de behandeling met RAMIPRIL HCT DOC Generici 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 HCT DOC Generici (zie rubriek 4.8). Deze patiënten vertoonden buikpijn (met of zonder misselijkheid of braken).

De intestinaal angio-oedeem symptomen verdwenen na het stoppen van de behandeling met de ACE-remmer.

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 cilazapril worden gestart. Behandeling met cilazapril 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.

Anafylactische reacties tijdens desensibilisatie

Het risico en de ernst van anafylactische en anafylactoïde reacties op insectengif en andere allergenen zijn toegenomen tijdens de ACE-remming. Een tijdelijke stopzetting van RAMIPRIL HCT DOC Generici moet overwogen worden voor de desensibilisatie.

Neutropenie/agranulocytose

Neutropenie/agranulocytose werden zelden waargenomen en beenmergsuppressie werd 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 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).

Choroidale effusie, acute myopie en secundaire afgesloten kamerhoek glaucoom

Sulfonamide- of sulfonamidederivaten kunnen een idiosyncratische reactie veroorzaken die leidt tot choroidale effusie met gezichtsvelddefect, acute voorbijgaande myopie en secundaire acute nauwe-kamerhoekglaucoom. Symptomen zijn onder meer het acuut ontstaan van een verminderde gezichtsscherpte of oculaire pijn en deze treden meestal op binnen enkele uren tot weken na initiatie van het geneesmiddelgebruik. Onbehandelde acute afgesloten kamerhoek glaucoom kan leiden tot blijvend verlies van het gezichtsvermogen. De primaire behandeling is het zo snel mogelijk stoppen met innemen van het

geneesmiddel. Directe medische of chirurgische behandeling kan overwogen worden als de intraoculaire druk ongecontroleerd blijft. Een voorgeschiedenis van sulfonamide of penicilline allergie kan een risicofactor zijn voor het ontwikkelen van acute afgesloten kamerhoek glaucoom.

Etnische verschillen

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

Atleten

Hydrochloorthiazide kan een positief testresultaat geven in de anti-doping test.

Metabole en endocriene effecten

Een behandeling met thiaziden kan de glucosetolerantie verstoren. Bij diabetici kunnen dosisaanpassingen van insuline of van de orale hypoglycemiërende middelen vereist zijn. Latente diabetes mellitus kan manifest worden tijdens een behandeling met thiaziden.

Stijgingen van de cholesterol- en triglyceridenspiegels werden in verband gebracht met een behandeling met thiazide diuretica.

Hyperuricemie kan optreden of manifeste jicht kan versneld zijn bij sommige patiënten die een behandeling met thiazide diuretica krijgen.

Hoest

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

Andere

Er kunnen overgevoeligheidsreacties optreden bij patiënten met of zonder voorgeschiedenis van allergie of bronchiaal astma. De mogelijkheid van een verergering of een activering van systemische lupus erythematoses werd gerapporteerd.

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldoseronsysteem (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.

Niet-melanome huidkanker

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

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

Acute respiratoire toxiciteit

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

Hulpstoffen

- Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tabletten, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.
- Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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) aferese met dextransulfaat dienen te worden vermeden vanwege 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.

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).

Voorzorgen bij gebruik

Kaliumsparende diuretica en andere plasmakalium-verhogende werkzame bestanddelen (waaronder Angiotensine-II-receptorantagonisten, trimethoprim, tacrolimus), kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers:

Hoewel het serumkalium gewoonlijk binnen de normaalwaarden blijft, kan hyperkaliëmie optreden bij sommige patiënten die met cilazapril 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 cilazapril 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 cilazapril 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.

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

Vasopressieve sympathomimetica en andere stoffen (epinefrine) die het antihypertensief effect van ramipril

kunnen verminderen: Een controle van de bloeddruk is aanbevolen.

Bovendien kan het effect van het bloeddrukverhogende sympathicomimetica worden afgezwakt door hydrochloorthiazide.

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 en bijgevolg kan de toxiciteit van lithium toegenomen zijn. De lithiumspiegels moeten gecontroleerd worden. Het gelijktijdig gebruik van thiazide diuretica kan het risico op lithiumtoxiciteit verhogen en kan het reeds verhoogd risico van lithiumtoxiciteit met ACE-remmers versterken. De combinatie van ramipril en hydrochloorthiazide met lithium is daarom niet aanbevolen.

Antidiabetica waaronder insuline: Er kunnen hypoglycemische reacties optreden. Hydrochloorthiazide kan het effect van antidiabetica verzwakken. Een bijzonder strikte glycemiecontrole is bijgevolg aanbevolen in de initiële fase van gelijktijdige toediening.

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

Orale anticoagulantia: Het anticoagulerend effect kan verminderd zijn als gevolg van het gelijktijdig gebruik van hydrochloorthiazide.

Corticosteroiden, ACTH, amfotericine B, carbenoxolon, grote hoeveelheden zoethout, laxativa (in geval van langdurig gebruik), en andere kaliuretische of plasmakalium verlagende stoffen: Verhoogd risico op hypokaliëmie.

Digitalis preparaten, werkzame bestanddelen waarvan bekend is dat ze het QT interval verlengen en anti-aritmica: Hun pro-aritmische toxiciteit kan toegenomen zijn of hun anti-aritmisch effect kan afgenomen zijn in aanwezigheid van elektrolytenstoornissen (bijv. hypokaliëmie, hypomagnesiëmie).

Methyldopa: Hemolyse mogelijk.

Colestyramine of andere enteraal toegediende ionenuitwisselaars: Verminderde absorptie van hydrochloorthiazide. Sulfonamide diuretica moeten minstens één uur voor of vier tot zes uur na deze geneesmiddelen worden ingenomen.

Curare-type spierrelaxantia: Mogelijke intensivering en verlenging van het spierrelaxerend effect.

Calciumzouten en plasmacalcium verhogende geneesmiddelen: Een stijging van de serumcalciumconcentratie is te verwachten in geval van gelijktijdige toediening van hydrochloorthiazide; een strikte controle van het serumcalcium is vereist.

Carbamazepine: Risico op hyponatriëmie omwille van het additief effect met hydrochloorthiazide.

Joodbevattende contraststoffen: In geval van dehydratatie geïnduceerd door diuretica waaronder hydrochloorthiazide, bestaat er een verhoogd risico op acute nierinsufficiëntie, in het bijzonder bij het gebruik van hoge doseringen joodbevattende contraststoffen.

Penicilline: Hydrochloorthiazide wordt uitgescheiden in de distale tubulus en vermindert de excretie van penicilline.

Kinine: hydrochloorthiazide vermindert de excretie van kinine.

Heparine: Hyperkaliëmie kan voorkomen tijdens gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en heparine. Controle van de serumkaliumspiegel wordt aanbevolen.

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).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

RAMIPRIL HCT DOC Generici is niet aanbevolen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4) en is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

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

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

Hydrochloorthiazide kan, in gevallen van langdurige blootstelling tijdens het derde zwangerschapstrimester, aanleiding geven tot foeto-placentaire ischemie en een risico op groeiretardatie. Bovendien werden er zeldzame gevallen van hypoglycemie en trombocytopenie bij neonati gerapporteerd in geval van een blootstelling dichtbij de datum van de bevalling. Hydrochloorthiazide kan het plasmavolume en de uteroplacentaire doorbloeding verminderen.

Borstvoeding

RAMIPRIL HCT DOC Generici is gecontra-indiceerd tijdens de borstvoeding.

Ramipril en hydrochloorthiazide worden uitgescheiden in de moedermelk in dergelijke mate dat effecten op de zuigeling waarschijnlijk zijn als therapeutische doseringen van ramipril en hydrochloorthiazide worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven. Er is onvoldoende informatie beschikbaar over het gebruik van ramipril tijdens de borstvoeding en alternatieve behandelingen met beter bewezen veiligheidsprofielen tijdens de borstvoeding zijn te verkiezen, in het bijzonder bij het zogen van een pasgeboren of preterm kind. Hydrochloorthiazide wordt uitgescheiden in de moedermelk bij de mens. Het gebruik van thiaziden tijdens de borstvoeding door lacterende moeders werd in verband gebracht met een afname of zelfs onderdrukking van de lactatie. Overgevoeligheid voor sulfonamidederivaten, hypokaliëmie en kernicterus kunnen optreden. Omwille van het vermogen van beide werkzame bestanddelen om ernstige reacties teweeg te brengen bij zuigelingen, moet de beslissing genomen worden om de borstvoeding te stoppen of de behandeling te stoppen, rekening houdend met het belang van deze behandeling voor de moeder.

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).

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

Het veiligheidsprofiel van ramipril + hydrochloorthiazide omvat ongewenste reacties die optreden in het kader van hypotensie en/of vochttekort als gevolg van de toegenomen diurese. Het ramipril werkzame bestanddeel kan aanleiding geven tot aanhoudende droge hoest, terwijl het hydrochloorthiazide werkzame bestanddeel kan leiden tot een verslechtering van het glucose-, lipiden- en urinezuurmetabolisme. De twee werkzame bestanddelen hebben omgekeerde effecten op het plasmakalium. Ernstige ongewenste reacties omvatten angio-oedeem of anafylactische reacties, nier- of leverinsufficiëntie, pancreatitis, ernstige huidreacties en neutropenie/agranulocytose.

De frequentie van ongewenste reacties wordt gedefinieerd volgens de volgende conventie:

Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

	Vaak	Soms	Zeer zelden	Niet bekend
<u>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</u>		Daling van het aantal witte bloedcellen, daling van het aantal rode bloedcellen, daling van hemoglobine, hemolytische anemie, daling van het aantal bloedplaatjes		Beenmerginsufficiëntie, neutropenie met inbegrip van agranulocytose, pancytopenie, eosinofilie Hemoconcentratie in het kader van vochttekort
<u>Immuunsysteemaandoeningen</u>				Anafylactische of anafylactoïde reacties op ramipril of anafylactische reactie op hydrochloorthiazide, toename van antinucleaire antilichamen
<u>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</u>	Inadequate controle van diabetes mellitus, verminderde glucosetolerantie, gestegen glycemie, gestegen uricemie, verergering van jicht, gestegen cholesterolen/of triglyceridenpiegels te wijten aan hydrochloorthiazide	Anorexia, verminderde eetlust Daling van het bloedkaliumgehalte, dorst te wijten aan hydrochloorthiazide	Bloedkalium verhoogd als gevolg van ramipril	Daling van het bloedsodiumgehalte, Glycosurie, metabole alkalose, hypochloremie, hypomagnesiëmie, hypercalcemie, dehydratie te wijten aan hydrochloorthiazide
<u>Psychische stoornissen</u>		Depressieve stemming, apathie, angst, zenuwachtigheid,		Staat van verwardheid, rusteloosheid, aandachtsstoornis

		slaapstoornissen waaronder sommolentie		
<u>Zenuwstelselaandoening en</u>	Hoofdpijn, duizeligheid	Vertigo, paresthesie, tremor, evenwichtsstoornis , brandend gevoel, dysgeusie, ageusie		Cerebrale ischemie met inbegrip van ischemisch CVA en TIA (transient ischaemic attack), verstoorde psychomotorische vaardigheden, parosmie
<u>Oogaandoeningen</u>		Gezichtsstoornisse n met inbegrip van wazig zicht, conjunctivitis		Xanthopsie, verminderde traansecretie te wijken aan hydrochloorthiazid e, acute myopie en secundair afgesloten kamerhoek glaucoom te wijten aan hydrochloorthiazid e, choroidale effusie
<u>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</u>		Tinnitus		Gehoorstoornissen
<u>Hartaandoeningen</u>		Myocardischemie met inbegrip van angina pectoris, tachycardie, aritmie, palpitaties, perifeer oedeem		Myocardinfarct
<u>Bloedvataandoeningen</u>		Hypotensie, verlaagde orthostatische bloeddruk, syncope, flushing		Trombose in het kader van ernstig vochttekort, vasculaire stenose, hypoperfusie, fenomeen van Raynaud, vasculitis
<u>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoening en</u>	Niet-productieve prikkelhoest, bronchitis	Sinusitis, dyspnoe, neuscongestie	‘Acute respiratory distress’- syndroom (ARDS) (zie rubriek 4.4)	Bronchospasme met inbegrip van verergering van astma Allergische alveolitis, niet cardiogeen longoedeem te wijken aan hydrochloorthiazid e
<u>Maagdarmsstelselaandoening en</u>		Gastro-intestinale inflammatie, digestieve	Braken, afteuze stomatitis,	Pancreatitis (er werden zeer uitzonderlijk

		stoornissen, maaglast, dyspepsie, gastritis, misselijkheid, constipatie Gingivitis te wijten aan hydrochloorthiazide	glossitis, diarree, pijn in bovenbuik, droge mond	gevallen met een fatale afloop gerapporteerd met ACE-remmers), gestegen pancreasenzymen, angio-oedeem van de dunne darm Sialoadenitis te wijten aan hydrochloorthiazide
<u>Lever- en galaandoeningen</u>		Cholestatische of cytolytische hepatitis (een fatale afloop was zeer uitzonderlijk), gestegen leverenzymen en/of geconjugeerd bilirubine Cholecystitis calculosa te wijten aan hydrochloorthiazide		Acute leverinsufficiëntie, cholestatische icterus, hepatocellulaire letsels
<u>Huid- en onderhuidaandoeningen</u>		Angio-oedeem: zeer uitzonderlijk, kan de luchtwegobstructie als gevolg van angio-oedeem een fatale afloop hebben; psoriasiforme dermatitis, hyperhidrose, uitslag, met name maculopapulair, pruritus, alopecia		Toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnson syndroom, erythema multiforme, pemphigus, verergering van psoriasis, exfoliatieve dermatitis, fotosensibiliteitsreactie, onycholysis, pemfigoïd of lichenoïd exantheem of enantheem, urticaria Systemische lupus erythematoses te wijten aan hydrochloorthiazide
<u>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoening</u>		Myalgie		Artralgie, spierspasmen

<u>en</u>				Spierzwakte, musculoskeletale stijfheid, tetanie te wijten aan hydrochloorthiazide
<u>Nier- en urinewegaandoeningen</u>		Nierfunctiestoornissen en met inbegrip van acute nierinsufficiëntie, toegenomen urine-excretie, gestegen uremie, gestegen creatininemie		Verergering van vooraf bestaande proteïnurie Interstitiële nefritis te wijten aan hydrochloorthiazide
<u>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</u>		Voorbijgaande erectiele impotentie		Verminderd libido, gynaecomastie
<u>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</u>	Vermoeidheid, asthenie	Borstpijn, pyrexie		
<u>Endocriene aandoeningen</u>				Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (Syndroom of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH)
<u>Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)</u>				<u>Niet-melanome huidkanker (basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom)*</u>

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

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, en conjunctivitis: "vaak" (ie, $\geq 1/100$ tot $< 1/10$) in de pediatrische, en "soms" (ie, $\geq 1/1,000$ tot $< 1/100$) in de volwassen populatie.
- Tremor en urticaria: "soms" (ie, $\geq 1/1,000$ tot $< 1/100$) in de pediatrische populatie, en "zelden" (ie, $\geq 1/10,000$ tot $< 1/1,000$) 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 die geassocieerd zijn met overdosering van ACE-remmers kunnen een overdreven perifere vasodilatatie (met uitgesproken hypotensie, shock), bradycardie, elektrolytenstoornissen, nierinsufficiëntie, hartaritmie, bewustzijnsstoornissen met inbegrip van coma, cerebrale convulsies, paresen en paralytische ileus omvatten.

Bij voorbeschikte patiënten (bijv. prostaathyperplasie) kan een overdosering met hydrochloorthiazide aanleiding geven tot acute urineretentie.

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 toediening van 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: ramipril en diuretica, ATC code: C09BA05.

Werkingsmechanisme

Ramipril

Ramiprilaat, de actieve metabooliet van de prodrug ramipril, remt het enzym dipeptidylcarboxypeptidase I (synoniemen: angiotensine-conversie-enzym; kininase II). In plasma en weefsel katalyseert dit enzym 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 vrijstelling van aldosteron stimuleert, veroorzaakt ramiprilaat een afname van de aldosteronsecretie. De gemiddelde respons op een monotherapie met een ACE-remmer was lager bij zwarte (Afro-Caribische) hypertensieve patiënten (gewoonlijk een hypertensieve populatie met een laag reninegehalte) dan bij niet-zwarte patiënten.

Hydrochloorthiazide

Hydrochloorthiazide is een thiazide diureticum. Het mechanisme van het antihypertensief effect van de thiazide diuretica is niet volledig bekend. Het remt de reabsorptie van natrium en chloor in de distale tubulus. De toegenomen renale excretie van deze ionen gaat gepaard met een toegenomen urinedebiet (te wijten aan de osmotische binding van water). De excretie van kalium en magnesium is toegenomen, de excretie van urinezuur is afgenomen. Mogelijke mechanismen van de antihypertensieve werking van hydrochloorthiazide zouden kunnen zijn: de gewijzigde natriumbalans, de reductie van het extracellulair water- en plasmavolume, een verandering in de renale vaatweerstand, alsook een verminderde respons op norepinefrine en angiotensine II.

Farmacodynamische effecten

Ramipril

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

en staande houding zonder een compensatoire stijging van het hartritme.

Bij de meeste patiënten wordt het begin van het antihypertensief effect van een enkelvoudige dosis manifest 1 tot 2 uur na orale toediening. Het piekeffect van een enkelvoudige dosis wordt gewoonlijk bereikt 3 tot 6 uur na orale toediening. Het antihypertensief effect van een enkelvoudige dosis houdt gewoonlijk 24 uur aan. Het maximaal antihypertensief effect van een continue behandeling met ramipril wordt gewoonlijk manifest na 3 tot 4 weken. Er werd aangetoond dat het antihypertensief effect behouden blijft tijdens een langdurige behandeling gedurende 2 jaar.

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

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.

Hydrochloorthiazide

Met hydrochloorthiazide treedt het begin van de diurese op binnen de 2 uur, en het piekeffect wordt waargenomen na ongeveer 4 uur, terwijl de werking gedurende ongeveer 6 tot 12 uur aanhoudt.

Het begin van het antihypertensief effect treedt op na 3 tot 4 dagen en kan tot 1 week na stopzetting van de behandeling aanhouden.

Het bloeddrukverlagend effect gaat gepaard met een lichte toename van de filtratiefraction, de renale vaatweerstand en de plasma renine activiteit.

Niet-melanome huidkanker

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

Gelijktijdige toediening van ramipril-hydrochloorthiazide

In klinische studies leidde de combinatie tot grotere bloeddrukdalingen dan indien elk van de producten apart werd toegediend. Vermoedelijk als gevolg van een blokkade van het renine-angiotensine-aldosteron

systeem, neigt de gelijktijdige toediening van ramipril en hydrochloorthiazide het kaliumverlies dat gepaard gaat met deze diuretica, om te keren. De combinatie van een ACE-remmer met een thiazide diureticum produceert een synergetisch effect en vermindert ook het risico op hypokaliëmie veroorzaakt door het diureticum alleen.

Pediatrische patiënten

Ramipril

In een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo gecontroleerde 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 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.

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

Farmacokinetiek en biotransformatie

Ramipril

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 biodisponibiliteit 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 2-4 uur na de inname van ramipril bereikt. 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 ramipril gebeurt voornamelijk via de nieren. De plasmaconcentraties van ramiprilaat nemen af op polyfasische wijze. Omwille van zijn krachtige, verzadigbare binding aan ACE en zijn trage dissociatie van het enzym, toont ramiprilaat een verlengde terminale eliminatiefase bij zeer lage plasmaconcentraties. Na multiële doseringen eenmaal per dag 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 metabolieten in de moedermelk. Maar het effect van multiële doseringen is

onbekend.

Patiënten met nierfunctiestoornissen (zie rubriek 4.2)

De renale excretie van ramipriilaat is verminderd bij patiënten met nierfunctiestoornissen, en de renale klaring van ramipriilaat is proportioneel gerelateerd aan de creatinineklaring. Dit leidt tot verhoogde plasmaconcentraties van ramipriilaat, 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 ramipriilaat vertraagd omwille van een verminderde activiteit van lever esterasen, en de plasmaspiegels van ramipril bij deze patiënten waren verhoogd. De piekconcentraties van ramipriilaat bij deze patiënten zijn echter niet verschillend van deze die waargenomen werden bij personen met een normale leverfunctie.

Hydrochloorthiazide

Absorptie

Na orale toediening wordt ongeveer 70 % van hydrochloorthiazide geabsorbeerd vanuit de gastro-intestinale tractus. De piekplasmaconcentraties van hydrochloorthiazide worden bereikt binnen 1,5 tot 5 uur.

Distributie

De plasma-eiwitbinding van hydrochloorthiazide bedraagt 40 %.

Biotransformatie

Hydrochloorthiazide ondergaat een verwaarloosbare metabolisatie in de lever.

Eliminatie

Hydrochloorthiazide wordt bijna volledig (> 95 %) in ongewijzigde vorm uitgescheiden via de nieren; 50 tot 70 % van een enkelvoudige orale dosis wordt uitgescheiden binnen de 24 uur. Het eliminatiehalfleven bedraagt 5 tot 6 uur.

Patiënten met nierfunctiestoornissen (zie rubriek 4.2)

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

Patiënten met leverfunctiestoornissen (zie rubriek 4.2)

Bij patiënten met levercirrose is de farmacokinetiek van hydrochloorthiazide niet significant veranderd. De farmacokinetiek van hydrochloorthiazide werd niet bestudeerd bij patiënten met hartinsufficiëntie.

Ramipril en Hydrochloorthiazide

De gelijktijdige toediening van ramipril en hydrochloorthiazide heeft geen invloed op hun biodisponibiliteit. Het combinatieproduct kan beschouwd worden als het bio-equivalent van de producten die de individuele componenten bevatten.

Pediatrische patiënten

Ramipril

Het farmacokinetisch profiel van ramipril werd onderzocht in 30 pediatrisch 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 ramipriilaat. Piek plasmaconcentraties voor ramipriilaat werden waargenomen binnen 2-3 uur. De klaring van ramipriilaat 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

Ramipril

Irreversibele nierschade werd waargenomen in zeer jonge ratten die een enkelvoudige dosering ramipril kregen toegediend.

Ramipril en Hydrochloorthiazide

Bij de rat en de muis heeft de combinatie van ramipril en hydrochloorthiazide geen acute toxische activiteit in doseringen tot 10.000 mg/kg. Studies in verband met de toediening van herhaalde doseringen uitgevoerd bij de rat en de aap toonden alleen stoornissen in het elektrolytenevenwicht.

Er werden met de combinatie geen studies in verband met de mutageniciteit en de carcinogeniciteit uitgevoerd aangezien studies met de individuele componenten geen risico toonden.

Reproductiestudies bij de rat en het konijn toonden aan dat de combinatie iets meer toxisch is dan elk van de componenten apart maar geen enkele studie toonde een teratogeen effect van de combinatie.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
Hypromellose (E 464)
Crospovidon (E 1202)
Microkristallijne cellulose
Natriumstearylfumaraat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PCTFE/Alu blisterverpakking met 14, 28 tabletten.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

DOC Generici S.r.l.
Via Turati 40
20121 Milaan
Italië

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

RAMIPRIL HCT DOC Generici 2,5/12,5 mg, tabletten: RVG 30670
RAMIPRIL HCT DOC Generici 5/25 mg, tabletten: RVG 30671

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 juli 2005
Datum van laatste hernieuwing: 7 september 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 28 november 2021