

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Prilitaril-HCT 5 mg/25 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een tablet bevat 5 mg ramipril en 25 mg hydrochloorthiazide.

Hulpstof met bekend effect

Lactosemonohydraat. 50 mg/tablet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Witte, gemodificeerde capsulevormige tablet. Aan beide zijden voorzien van een breukstreep, met aan één zijde bedrukt met “5” en “25” aan weerszijden van de breukstreep.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van hypertensie.

Deze vaste doseringscombinatie is geïndiceerd bij patiënten bij wie de bloeddruk niet afdoende onder controle kan worden gebracht met alleen ramipril of alleen hydrochloorthiazide.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Men wordt geadviseerd Prilitaril-HCT eenmaal daags op hetzelfde tijdstip, gewoonlijk in de ochtend, in te nemen.

Volwassenen

De dosis dient individueel te worden bepaald conform het profiel van de patiënt (zie rubriek 4.4) en bloeddrukcontrole. De toediening van de vaste combinatie van ramipril en hydrochloorthiazide wordt gewoonlijk aanbevolen na doseringstitratie met één van de individuele componenten.

Prilitaril-HCT dient te worden gestart op de laagste beschikbare dosering. Indien nodig kan de dosis progressief worden verhoogd om de targetbloeddruk te bereiken. De maximaal toelaatbare doses voor de monocomponenten zijn 10 mg ramipril en 25 mg hydrochloorthiazide per dag.

De maximaal aanbevolen dagelijkse dosis is één tablet van dit middel.

Speciale populaties

Met diuretica behandelde patiënten

Bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met diuretica is voorzichtigheid geboden, daar

hypotensie kan optreden na het initiëren van de behandeling. Men dient het verlagen van de dosis diuretica of het stoppen met de diuretica te overwegen alvorens aan te vangen met de behandeling met Prilitaril-HCT.

Indien stoppen niet mogelijk is, wordt aanbevolen behandeling te starten met de kleinst mogelijke dosis ramipril (1,25 mg per dag) in een vrije combinatie. Aanbevolen wordt vervolgens wordt overgestapt op een initiële dagelijkse dosis van niet meer dan 2,5 mg ramipril en 12,5 mg hydrochlorothiazide

Patiënten met nierfunctiestoornis

Prilitaril-HCT is gecontra-indiceerd bij ernstige nierfunctiestoornis in verband met de hydrochloorthiazidecomponent (creatinineklaring < 30 mL/min) (zie rubriek 4.3). Patiënten met nierfunctiestoornis hebben mogelijk lagere doses Prilitaril-HCT nodig. Patiënten met creatinineklaringsniveaus tussen 30 en 60 mL/min dienen alleen te worden behandeld met laagste vaste dosiscombinatie van ramipril en hydrochloorthiazide na toediening van alleen ramipril. De maximaal toegestane doses zijn 5 mg ramipril en 25 mg hydrochloorthiazide per dag.

Patiënten met leverfunctiestoornis

Bij patiënten met milde tot matige leverfunctiestoornis, dient behandeling met Prilitaril-HCT alleen onder strikt medisch toezicht te worden geïnitieerd en zijn de maximale dagelijkse doses 2,5 mg ramipril en 12,5 mg hydrochloorthiazide. Prilitaril-HCT is gecontra-indiceerd bij ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.3).

Oudere patiënten

Aanvangsdoses dienen lager te zijn en erop volgende dosistitratie dient geleidelijker plaats te vinden in verband met de hogere kans op ongewenste effecten, met name bij zeer oude en kwetsbare 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.

Prilitaril-HCT kan vóór, tijdens of na maaltijden worden ingenomen omdat het gebruik van voedsel niet van invloed is op de biologische beschikbaarheid (zie rubriek 5.2). Prilitaril-HCT dient met vloeistof te worden doorgeslikt. Het mag niet gekauwd of fijngeemaakt worden.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor ongeacht welke andere ACE-remmer (remmer van angiotensine-converterend enzym), hydrochloorthiazide, andere thiazidediuretica, sulfonamiden.

- Anamnese van angio-oedeem (hereditair, idiopathische of als gevolg van eerder angio-oedeem met ACE-remmers of AIIRA's)
- Gelijktijdig gebruik met sacubitril/valsartan. De behandeling met Prilitaril-HCT mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie ook rubriek 4.4 en 4.5).
- Extracorporale behandelingen die leiden tot contact van bloed met negatief geladen oppervlakken (zie rubriek 4.5)
- Significante bilaterale nierarteriostenose of nierarteriostenose in een enkele functionerende nier
- 2e en 3e trimester van zwangerschap (zie rubriek 4.4 en 4.6)
- Borstvoeding (zie rubriek 4.6)
- Ernstige nierfunctiestoornis met een creatinineklaring lager dan 30 mL/min bij niet-gedialyseerde patiënten
- Klinisch relevante elektrolytstoornissen die na behandeling met Prilitaril-HCT kunnen

- verslechteren (zie rubriek 4.4)
- Ernstige leverfunctiestoornis
- Hepatische encefalopathie
- Gelijktijdig gebruik van Prililaril-HCT met aliskiren-bevattende producten 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

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 Prililaril-HCT 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

Speciale populaties

Zwangerschap: Tijdens zwangerschap dient men niet te beginnen met ACE-remmers zoals ramipril, of Angiotensin II Receptor Antagonisten (AIIRA's). Tenzij verdere therapie met ACE-remmers/AIIRAs essentieel wordt geacht, patiënten die van plan zijn zwanger te worden dienen te worden overgeschakeld op alternatieve antihypertensieve behandelingen die een vastgesteld veiligheidsprofiel hebben voor gebruik tijdens zwangerschap. Wanneer zwangerschap is gediagnosticeerd dient behandeling met ACE-remmers/AIIRAs onmiddellijk te worden gestopt, en, indien van toepassing, dient een alternatieve behandeling te worden gestart (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

- *Patiënten met een specifiek risico van hypotensie*

- *Patiënten met een sterk geactiveerd renine-angiotensine-aldosteronsysteem* Patiënten met een sterk geactiveerd renine-angiotensine-aldosteronsysteem lopen de kans op een acute geprononceerde daling van de bloeddruk en verslechtering van de nierfunctie als gevolg van ACEremming, met name wanneer een ACE-remmer of een gelijktijdig diureticum voor het eerst of bij de eerste dosisverhoging wordt gegeven. Significante activering van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem is te verwachten en medisch toezicht inclusief controle van bloeddruk is noodzakelijk, bijvoorbeeld bij:

- patiënten met ernstige hypertensie
- patiënten met gedecompenseerd congestief hartfalen
- patiënten met hemodynamisch relevante belemmering van linker-ventriculaire instroming of uitstroming (bijv. stenose van de aorta of mitralisklep)
- patiënten met unilaterale nierarteriestenose met een tweede functionele nier
- patiënten bij wie vloeistof-of zoutdepletie bestaat of zich kan ontwikkelen (inclusief patiënten met diuretica)
- patiënten met levercirrose en/of ascites -patiënten die een grote chirurgische ingreep ondergaan of tijdens anesthesie met middelen die hypotensie produceren.

Over het algemeen is het raadzaam vóór het starten van de behandeling dehydratie, hypovolemie of zoutdepletie te corrigeren (bij patiënten met hartfalen moet een dergelijke corrigerende stap echter zorgvuldig worden afgewogen tegen het risico van volumeoverbelasting).

- *Patiënten die gevaar lopen van hart-of cerebrale ischemie in geval van acute hypotensie*

Voor de aanvangsbehandelingsfase is speciale medische supervisie nodig.

- *Primair hyperaldosteronisme*

De combinatie van ramipril + hydrochloorthiazide vertegenwoordigt geen geprefereerde behandeling voor primair hyperaldosteronisme. Wanneer ramipril + hydrochloorthiazide wordt gebruikt bij een

patiënt met primair hyperaldosteronisme, is zorgvuldige controle van de plasmakaliumspiegel noodzakelijk.

- *Bejaarde patiënten*

Zie rubriek 4.2

- *Patiënten met leverziekte*

Elektrolytstoornissen als gevolg van behandeling met diuretica inclusief hydrochloorthiazide kunnen leverencefalopathie veroorzaken bij patiënten met leverziekte.

Chirurgische ingreep

Het is raadzaam waar mogelijk één dag vóór de chirurgische ingreep te stoppen met de behandeling met angiotensine-converterende enzym-remmers zoals ramipril.

Controle van de nierfunctie

De nierfunctie dient vóór en tijdens de behandeling te worden bepaald en de dosering dient met name in de eerste weken van de behandeling te worden aangepast. Zorgvuldige controle is met name vereist bij patiënten met nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.2). Er bestaat een risico van nierfunctiestoornis, met name bij patiënten met congestief hartfalen of na niertransplantatie of met renovasculaire ziekte, waaronder patiënten met hemodynamisch relevante unilaterale stenose van de nierarterie.

Nierfalen

Bij patiënten met nierziekte kunnen thiaziden uremie versnellen. Cumulatieve effecten van het werkzame bestanddeel kunnen zich ontwikkelen bij patiënten met nierfunctiestoornis. Wanneer progressieve nierfunctiestoornis zichtbaar wordt, als geïndiceerd door een toenemende reststikstof, is zorgvuldige herwaardering van behandeling noodzakelijk, waarbij aandacht wordt besteed aan het stoppen met de behandeling met diuretica (zie rubriek 4.3).

Verstoord elektrolytenevenwicht

Zoals bij elke patiënt die wordt behandeld met diuretica, dient met passende tussenpozen periodieke bepaling van serumelektrolyten te worden uitgevoerd. Thiaziden, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen vloeistof-of elektrolytenevenwicht verstoren (hypokaliëmie, hyponatriëmie en hypochloremische alkalose). Hoewel hypokaliëmie zich kan ontwikkelen bij het gebruik van thiazidediuretica, kan gelijktijdige behandeling met ramipril door diuretica geïnduceerde hypokaliëmie verminderen. Het risico van hypokaliëmie is het grootst bij patiënten met levercirrose, bij patiënten die snelle diurese ondervinden, bij patiënten die inadequate elektrolyten ontvangen en bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met corticosteroiden of ACTH (zie rubriek 4.5). De eerste meting van plasmakaliumspiegels dient gedurende de eerste week na de aanvang van de behandeling te worden uitgevoerd. Bij lage kaliumspiegels is correctie noodzakelijk. Er kan zich dilutionele hyponatriëmie voordoen. Verlaging van natriumspiegels kan aanvankelijk asymptomatisch zijn en regelmatig testen is daarom noodzakelijk. Het testen dient frequenter te zijn bij oudere patiënten en patiënten met cirrose. Van thiaziden is aangetoond dat ze de urine-excretie van magnesium verhogen, hetgeen kan resulteren in hypomagnesiëmie.

Elektrolytencontrole: Hyperkaliëmie

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, leeftijd (> 70 jaar), ongecontroleerde diabetes mellitus, bij patiënten die kaliumsupplementen (waaronder zoutvervangers), kaliumsparende diuretica, trimethoprim of co-trimoxazol (ook bekend als trimethoprim/sulfamethoxazol) of, in het bijzonder, aldosteronantagonisten of angiotensinereceptorblokkers of andere plasmakaliumverhogende werkzame stoffen gebruiken, of condities zoals dehydratie, acute hartdecompensatie, metabole acidose hebben. Kaliumsparende diuretica en angiotensinereceptorblokkers en de bovengenoemde geneesmiddelen 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

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

Leverencefalopathie

Elektrolytstoornissen als gevolg van behandeling met diuretica inclusief hydrochloorthiazide kan leverencefalopathie veroorzaken bij patiënten met leverziekte. Bij leverencefalopathie dient men onmiddellijk te stoppen met de behandeling.

Hypercalciëmie

Hydrochloorthiazide stimuleert niercalciumreabsorptie en kan hypercalciëmie veroorzaken. Het kan de test op de bijnierschorsfunctie verstoren.

Angio-oedeem

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers inclusief Prilitalil-HCT 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 Prilitalil-HCT worden gestart. Behandeling met Prilitalil-HCT 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 met neprilysine |(NEP)-remmers (zoals racecadotril), mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) of vildagliptine kan een verhoogd risico geven op angio-oedeem (bijv. zwelling van de luchtwegen of de tong, met of zonder ademhalingsproblemen) (zie rubriek 4.5). Voorzichtigheid is geboden bij het starten van een behandeling met racecadotril, mTOR (mammalian target of rapamycin) remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) of vildagliptine bij een patiënt die een ACE-remmer gebruikt.

Bij angio-oedeem dient gestopt te worden met Prilitalil-HCT. Men dient onmiddellijk te beginnen met noodbehandeling. De patiënt dient gedurende tenminste 12 tot 24 uur onder observatie te worden gehouden en te worden ontslagen na volledige verdwijning van de symptomen.

Intestinaal angio-oedeem is gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld met ACE-remmers inclusief Prilitalil-HCT (zie rubriek 4.8). Deze patiënten hadden buikpijn (al dan niet met misselijkheid of braken).

De intestinale angiooedeemsymptomen verdwenen na het stoppen van de ACE-remmer.

Anafylactische reacties tijdens desensibilisatie

De waarschijnlijkheid en ernst van anafylactische en anafylactoïde reacties op insectengif en andere allergenen neemt toe onder ACE-remming. Voorafgaand aan desensibilisatie dient men tijdelijk stoppen met Prilitalil-HCT te overwegen.

Neutropenie/agranulocytose

Neutropenie/agranulocytose alsook trombocytopenie en anemie zijn zelden opgemerkt en men heeft ook beenmergdepressie gerapporteerd. Het is raadzaam de witte-bloedceltelling te controleren om detectie van een mogelijke leukopenie mogelijk te maken. In de aanvangsfase van de behandeling wordt meer frequente controle geadviseerd bij patiënten met nierfunctiestoornis, patiënten met gelijktijdige collageenziekte (bijv. lupus erythematosus of scleroderma) en alle patiënten die worden behandeld met andere geneesmiddelen die veranderingen in het bloedbeeld kunnen veroorzaken (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

Choroïdale effusie, acute myopie en secundair nauwe-kamerhoekglaucoom

Sulfonamide- of sulfonamidederivaten, kunnen een idiosyncratische reactie veroorzaken die leidt tot choroïdale effusie met gezichtsvelddefect, voorbijgaande myopie en acuut nauwe-kamerhoekglaucoom. De symptomen zijn acuut ontstaan van verminderde zichtscherpte of oogpijn en treedt typerend op binnen uren of weken na het starten van het geneesmiddel. Onbehandeld acuut gesloten kamerhoekglaucoom kan leiden tot permanent zichtverlies. De primaire behandeling is zo snel mogelijk stoppen met hydrochloorthiazide. Onmiddellijke medische of chirurgische behandelingen kunnen moeten worden overwogen als de intraoculaire druk niet onder controle kan worden gebracht. Een risicofactor voor het ontwikkelen van acuut gesloten kamerhoekglaucoom kan een voorgeschiedenis van sulfonamide-of penicillineallergie zijn.

Etnische verschillen

ACE-remmers veroorzaken een hoger percentage angio-oedeem bij zwarte patiënten dan bij niet-zwarte patiënten. Evenals bij andere ACE-remmers is ramipril mogelijk minder effectief bij het verlagen van de bloeddruk bij zwarte dan bij niet-zwarte patiënten, mogelijk door vaker voorkomende lage reninespiegel bij de zwarte populatie met hypertensie.

Metabole en endocriene effecten

Behandeling met thiaziden kan de glucosetolerantie aantasten. Bij diabetische patiënten kunnen dosisaanpassingen van insuline of orale hypoglycaemica nodig zijn. Latente diabetes mellitus kan zich manifesteren tijdens behandeling met thiaziden. Verhogingen van cholesterol-en triglyceridespiegels zijn in verband gebracht met behandeling met thiazidediuretica. Er kan hyperurikemie optreden of jicht kan worden veroorzaakt bij bepaalde patiënten die worden behandeld met thiaziden.

Hoesten

Hoesten is gemeld bij het gebruik van ACE-remmers. De hoest is typisch niet-productief, persistent en verdwijnt na het stoppen met de behandeling. Door ACE-remmers veroorzaakt hoesten dient gezien te worden als onderdeel van de differentiële diagnose van hoesten.

Overige

Gevoeligheidsreacties kunnen zich voordoen bij patiënten met of zonder anamnese van allergie of astmatische bronchitis. De mogelijkheid van exacerbatie of activering van systemische lupus erythematosus is gerapporteerd.

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

Er is bewijs dat bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) toeneemt. Dubbele blokkade van RAAS door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren wordt daarom niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.1). Als behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen onder supervisie van een specialist plaatsvinden en moeten de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd. ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen niet gelijktijdig te worden ingenomen door patiënten met diabetische nefropathie.

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).

Prilitaril-HCT bevat lactosemonohydraat en Natrium

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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, beroerte, 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).

Gecontra-indiceerde combinaties

Geneesmiddelen die het risico op angio-oedeem verhogen

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd, omdat dit het risico op angio-oedeem verhoogt (zie rubriek 4.3 en 4.4). De behandeling met ramipril mag pas 36 uur na het innemen van de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart. De behandeling met sacubitril/valsartan mag pas 36 uur na de laatste dosis van Prilitaril-HCT worden gestart.

Geneesmiddelen die het risico op ernstige anafylactoïde reacties verhogen

Extracorporale behandelingen die leiden tot contact van bloed met negatief gelaten oppervlakken zoals dialyse-of hemofiltratie met bepaalde high-flux-membranen (bijv. polyacrylonitrilmembranen) en aferese van lipoproteïnen met lage dichtheid met dextranulfaat als gevolg van verhoogd risico van ernstige anafylactoïde reacties (zie rubriek 4.3). Wanneer een dergelijke behandeling noodzakelijk is, dient men te overwegen een ander type dialysemembraan of een antihypertensivum van een andere klasse te gebruiken.

Voorzorgsmaatregelen voor gebruik

Geneesmiddelen die het risico op angio-oedeem verhogen

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

Geneesmiddelen die het risico op hyperkaliëmie verhogen

Hoewel het serumkalium gewoonlijk binnen de normaalwaarden blijft, kan hyperkaliëmie optreden bij sommige patiënten die met Prilitaril-HCT worden behandeld.

Kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, triamteren of amiloride), kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers en angiotensine II-antagonisten kunnen een significante verhoging van het serumkalium veroorzaken. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van Prilitaril-HCT 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 Prilitaril-HCT 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.

Antihypertensieve geneesmiddelen (bijv. diuretica) en andere bestanddelen die de bloeddruk kunnen verlagen (bijv. nitraten, tricyclische antidepressiva, anesthetica, acuut alcoholgebruik, baclofen, alfuzosine, doxazosine, prazosine, tamsulosine, terazosine): Potentiëring van het risico van hypotensie is te verwachten (zie rubriek 4.2 voor diuretica).

Vasopressor-sympathomimetica en andere bestanddelen (epinefrine) die het antihypertensieve effect van Prililaril-HCT kunnen verlagen: Controle van bloeddruk wordt aanbevolen. Bovendien kan het effect van vasopressorsympathomimetica worden verminderd door hydrochloorthiazide.

Allopurinol, immunosuppressiva, corticosteroiden, procaïnamide, cytostatica en andere bestanddelen die de bloedceltelling kunnen veranderen. Verhoogde waarschijnlijkheid van hematologische reacties (zie rubriek 4.4). Thiazidediuretica kunnen het risico op ernstige overgevoeligheidsreacties die geassocieerd worden met allopurinol therapie verhogen, vooral bij patiënten met nierfalen.

Lithiumzouten: Uitscheiding van lithium kan worden verminderd door ACE-remmers en daardoor kan lithiumtoxiciteit worden verhoogd. Lithiumspiegels moeten worden gecontroleerd. Gelijktijdig gebruik van thiazidediuretica kan het risico van lithiumtoxiciteit verhogen en het reeds verhoogde risico van lithiumtoxiciteit met ACE-remmers versterken. De combinatie van ramipril en hydrochloorthiazide met lithium wordt daarom afgeraden.

Antidiabetica inclusief insuline: Er kunnen hyperglykemische reacties optreden. Hydrochloorthiazide kan het effect van antidiabetica verzwakken. Met name nauwlettende controle van bloedglucose wordt daarom aanbevolen in de aanvangsfase van gelijktijdige toediening.

Niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen en acetylsalicylzuur: Verlaging van het antihypertensieve effect van Prililaril-HCT is te verwachten. Bovendien kan gelijktijdige behandeling van ACE-remmers en NSAID's leiden tot een verhoogd risico van verslechtering van de nierfunctie en tot een verhoging in kaliëmie.

Orale anticoagulantia: het effect van anticoagulantia kan worden verlaagd als gevolg van gelijktijdig gebruik van hydrochloorthiazide.

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

Digitalispreparaten, werkzame bestanddelen waarvan bekend is dat zij het QT-interval verlengen en antiarrhythmica: hun proaritmische toxiciteit kan worden verhoogd of hun antiaritmische effect verlaagd in aanwezigheid van elektrolytstoornissen (bijv. hypokaliëmie, hypomagnesiëmie).

Methyldopa: Hemolyse mogelijk.

Colestyramine of andere enteraal toegediende ionenwisselaars: verminderde absorptie van hydrochloorthiazide. Sulfonamidediuretica dienen ten minste één uur vóór of vier tot zes uur na deze geneesmiddelen te worden genomen.

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

Calciumzouten en serumcalciumconcentratie: Verhoging van serumcalciumconcentratie is te verwachten in geval van gelijktijdige toediening van hydrochloorthiazide; daarom is nauwlettende controle van serumcalcium vereist.

Carbamazepine: risico van hyponatriëmie als gevolg van additief effect met hydrochloorthiazide.

Jodium bevattende contrastmiddelen: in geval van dehydratie geïnduceerd door diuretica inclusief hydrochloorthiazide, bestaat er een verhoogd risico van acute nierfunctiestoornis, met name bij gebruik van belangrijke doses jodium-bevattende contrastmiddelen.

Penicilline: hydrochloorthiazide wordt uitgescheiden in de distale tubulus en vermindert uitscheiding van penicilline.

Kinine: hydrochloorthiazide vermindert uitscheiding van kinine.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Het gebruik van ACE-remmers wordt niet aanbevolen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4). Het gebruik van ACE-remmers is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Epidemiologisch bewijs met betrekking tot het risico van teratogeniciteit na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van zwangerschap is niet overtuigend; een kleine verhoging van het risico kan echter niet worden uitgesloten. Tenzij verdere therapie met ACE-remmers essentieel wordt geacht, dienen patiënten die van plan zijn zwanger te worden te worden overgeschakeld op alternatieve antihypertensieve behandelingen die een vastgesteld veiligheidsprofiel hebben voor gebruik tijdens zwangerschap. Wanneer zwangerschap is gediagnosticeerd dient behandeling met ACE-remmers onmiddellijk te worden gestopt, en, indien van toepassing, dient een alternatieve behandeling te worden gestart.

Van blootstelling aan behandeling met een ACE-remmer/Angiotensine II-receptor-antagonist (AIIRA) tijdens het tweede en derde trimester is bekend dat het bij de mens fetotoxiciteit (verminderde nierfunctie, oligohydrannie, schedelossificatieretardatie) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) veroorzaakt. (Zie rubriek 5.3). Wanneer blootstelling aan ACE-remmers heeft plaatsgevonden vanaf het tweede trimester van zwangerschap, wordt echografische controle van nierfunctie en schedel aanbevolen. Pasgeborenen van wie de moeders ACE-remmers hebben gebruikt dienen nauwlettend te worden geobserveerd voor hypotensie, oligurie en hyperkaliëmie (zie ook rubrieken 4.3 en 4.4).

Hydrochlorothiazide kan, in gevallen van verlengde blootstelling tijdens het derde trimester van de zwangerschap een foeto-placentale ischemie en risico op vertraagde groei veroorzaken. Bovendien zijn zelden voorkomende gevallen van hypoglykemie en trombocytopenie bij pasgeborenen gemeld bij blootstelling kort voor de bevalling. Hydrochloorthiazide kan het plasmavolume zowel als de uteroplacentale bloedstroom verminderen.

Borstvoeding

Prililaril-HCT is gecontra-indiceerd tijdens de borstvoedingsperiode. Ramipril en hydrochlorothiazide worden uitgescheiden in de moedermelk, in zodanige mate dat effecten op de zuigeling waarschijnlijk zijn indien therapeutische doses ramipril en hydrochlorothiazide worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven. Omdat er onvoldoende informatie is beschikbaar is over het gebruik van ramipril tijdens de borstvoeding, wordt ramipril niet aanbevolen, en andere behandelingen met een beter vastgesteld veiligheidsprofiel tijdens de borstvoeding verdienen de voorkeur, met name bij het geven van borstvoeding aan een pasgeborene of een te vroeg geboren baby.

Hydrochlorothiazide wordt uitgescheiden in de moedermelk. Thiazidegebruik tijdens borstvoeding door moeders die borstvoeding geven is in verband gebracht met een daling of zelfs onderdrukking van de lactatie. Overgevoeligheid voor sulfonamide-afgeleide stoffen, hypokaliëmie en nucleaire icterus kunnen optreden. Vanwege de mogelijkheid van ernstige reacties bij zuigelingen van beide actieve stoffen moet worden besloten of de borstvoeding moet worden gestaakt of met de behandeling moet worden gestopt, rekeninghoudende met het belang van deze behandeling voor de moeder.

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

Sommige bijwerkingen (bijv. symptomen van een verlaging van de bloeddruk zoals duizeligheid) kunnen het vermogen van de patiënt om zich te concentreren en te reageren aantasten en vormen daarom een risico in situaties waarin deze vermogens bijzonder belangrijk zijn (bijv. het besturen van een voertuig of het bedienen van machines).

Dit kan met name aan het begin van de behandeling gebeuren of bij het overschakelen van andere preparaten. Na de eerste dosis of volgende dosisverhogingen is het niet raadzaam om in de eerste uren een voertuig te besturen of machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het veiligheidsprofiel van ramipril + hydrochloorthiazide omvat bijwerkingen die optreden in de context van hypotensie en/of vloeistofdepletie als gevolg van verhoogde diurese. Het werkzame bestanddeel ramipril kan een persistente droge hoest veroorzaken, terwijl het werkzame bestanddeel hydrochloorthiazide kan leiden tot verslechtering van het glucose-, lipide- en urinezuurmetabolisme. De twee werkzame bestanddelen hebben omgekeerde effecten op plasmakalium. Ernstige bijwerkingen omvatten angio-oedeem of anafylactische reactie, nier- of leverfunctiestoornis, pancreatitis, ernstige huidreacties en neutropenie/agranulocytose.

Tabel met bijwerkingen

Frequentie van bijwerkingen wordt gedefinieerd met behulp van 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 (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

	Vaak	Soms	Zeer zelden	Niet bekend
<i>Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)</i>				Niet-melanome huidkanker (basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom)
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>		Verlaagde wittebloedceltelling, verlaagde rodebloedceltelling, verlaagde hemoglobine, hemolytische anemie, verlaagde bloedplaatjestelli		Beenmergfalen, neutropenie inclusief agranulocytose, pancytopenie, eosinofilie Hemocentratie in de context van vloeistofdepletie

		ng		
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>				Anafylactische of anafylactoïde reacties op hetzij ramipril of anafylactische reactie op hydrochloorthiazide, antinucleair antilichaam verhoogd
<i>Endocriene aandoeningen</i>				Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	Diabetes mellitus inadequate controle, verminderde glucosetolerantie, verhoogde bloedglucose, verhoogd bloedurinezuur, verergerde jicht, bloedcholesterol en/of triglyceriden verhoogd als gevolg van hydrochloorthiazide	Anorexia, verminderde eetlust Verlaagde bloedkalium, dorst als gevolg van hydrochloorthiazide	Bloedkalium verhoogd als gevolg van ramipril	Bloednatrium verlaagd Glycosurie, metabole alkalose, hypochloremie, hypomagnesiëmie, hypercalciëmie, dehydratie als gevolg van hydrochloorthiazide
<i>Psychische stoornissen</i>		Depressieve stemming, apathie, angst, nervositeit, slaapstoornissen inclusief somnolentie		Staat van verwardheid, rusteloosheid, aandachtsstoornis
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Hoofdpijn, duizeligheid	Vertigo, paresthesie, tremor, evenwichtsstoornis, branderig gevoel, dysgeusie, ageusie		Cerebrale ischemie inclusief ischemische beroerte en ischemische aanval van tijdelijke aard (TIA), verstoorde psychomotorische vaardigheden,

				parosmie
<i>Oogaandoeningen</i>		Verstoord gezichtsvermogen inclusief wazig zien, conjunctivitis		Xanthopsie, lacrimatie verminderd als gevolg van hydrochloorthiazide, choroidale effusie, secundaire acuut gesloten kamerhoekglaucom en/of acute myopie als gevolg van hydrochloorthiazide
<i>Evenwichtsorgaan-en ooraandoeningen</i>		Tinnitus		Gehoorstoornis
<i>Hartaandoeningen</i>		Myocardischeemie inclusief angina pectoris, tachycardie, aritmie, palpities, perifeer oedeem		Myocard-infarct
<i>Bloedvataandoeningen</i>		Hypotensie, orthostatische bloeddruk verlaagd, syncope, flush		Trombose in de context van ernstige vloeistofdepletie, vaatstenose, hypoperfusie, fenomeen van Raynaud, vasculitisfenomeen van Raynaud, vasculitis
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas-en mediastinumaandoeningen</i>	Niet-productieve kriebelhoest, bronchitis	Sinusitis, dyspneu, neusverstopping	Acute respiratory distress-syndroom (ARDS) (zie rubriek 4.4)	Bronchospasme inclusief verergerde astma Allergische alveolitis, niet-cardiogeen longoedeem als gevolg van hydrochloorthiazide

<i>Maagdarmstelsel aandoeningen</i>		Maagdarmonsteking, verstoorde spijsvertering, abdominaal ongemak, dyspepsie, gastritis, misselijkheid, constipatie Gingivitis als gevolg van hydrochloorthiazide	Braken, aphtous stomatitis, glossitis, diarree, pijn in de bovenbuik, droge mond	Pancreatitis (gevallen van fatale resultaten zijn in zeer uitzonderlijke gevallen gemeld met ACE-remmers), verhoogde pancreasenzymen, angio-oedeem in de dunne darm Sialoadenitis als gevolg van hydrochloorthiazide
<i>Lever-en galaandoeningen</i>		Cholestatische of cytolytische hepatitis (fatale afloop is zeer uitzonderlijk geweest), leverenzym en/of bilirubine geconjugeerd verhoogd Calculuze cholecystitis als gevolg van hydrochloorthiazide		Acuut leverfalen, cholestatische geelzucht, hepatocellulaire beschadiging
<i>Huid-en onderhuidaandoeningen</i>		Angio-oedeem: zeer uitzonderlijk, de luchtwegobstructie als gevolg van angio-oedeem kan een fatale afloop hebben; dermatitis psoriasiform, hyperhidrose, uitslag, met name maculo-papulair, pruritus, alopecia		Toxische epidermale necrolyse, syndroom van Stevens-Johnson, erythema multiforme, pemphigus, verergerde psoriasis, exfoliatieve dermatitis, fotosensitiviteitsreactie, onycholyse, pemfigoïde of lichenoïde exantheema of enantheema, urticaria Systemische lupus erythematosus als

				gevolg van hydrochloorthiazide
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>		Myalgie		Artralgie, spierspasmen Spierzwakte, musculoskeletaire stijfheid, tetanie als gevolg van hydrochloorthiazide
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>		Nierfunctiestoornis inclusief acuut nierfalen, verhoogde urineproductie, verhoogd bloedureum, verhoogd bloedcreatinine		Verergering van een reeds bestaande proteïnurie Interstitiële nefritis als gevolg van hydrochloorthiazide
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>		Erectiele impotentie van tijdelijke aard		Verminderd libido, gynaecomastie
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaats stoornissen</i>	Vermoeidheid, asthenie	Pijn op de borst, pyrexie		

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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

Symptomen in verband met overdosering van ACE-remmers kunnen excessieve perifere vasodilatatie omvatten (met duidelijke hypotensie, shock), bradycardie, elektrolytstoornissen, nierfalen, hartaritmie, bewustzijnsstoornis inclusief coma, cerebrale convulsies, parese en paralytische ileus. Bij vatbare patiënten (bijv. prostatiche hyperplasie) kan overdosering van hydrochloorthiazide acute urineretentie veroorzaken.

Behandeling

De patiënt dient nauwlettend geobserveerd te worden en de behandeling dient symptomatisch en ondersteunend te zijn. Voorgestelde maatregelen omvatten primaire detoxificatie (maaglavage, toediening van adsorbentia) en maatregelen voor het herstellen van hemodynamische stabiliteit, inclusief toediening van alfa-1 adrenerge agonisten of toediening van angiotensine II (angiotensinamide). Ramipriilaat, de werkzame metabooliet van ramipril is moeilijk te verwijderen uit de algemene circulatie door middel van hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Stoffen die op het renine-angiotensinesysteem inwerken, ACE-remmers en diuretica, ramipril en diuretica, ATC-code: C09BA05

Werkingsmechanisme

Ramipril

Ramipriilaat, de werkzame metabooliet van de prodrug ramipril, remt het enzym dipeptidylcarboxypeptidase I (synoniemen: angiotensine-converterend enzym; kininase II). In plasma en weefsel katalyseert dit enzym de conversie van angiotensine I in de werkzame vasoconstrictorstof angiotensine II, evenals het afbreken van de werkzame vasodilatator bradykinine. Verminderde vorming van angiotensine II en remming van afbraak van bradykinine leiden tot vasodilatatie. Daar angiotensine II ook de afgifte van aldosteron stimuleert, veroorzaakt ramipriilaat een verlaging van de aldosteronsecretie. De gemiddelde respons op monotherapie met ACE-remmers was lager bij zwarte (Afro-Caribische) patiënten met hypertensie (gewoonlijk een populatie met een lage-renine hypertensie) dan bij niet-zwarte patiënten.

Hydrochloorthiazide

Hydrochloorthiazide is een thiazidediureticum. Het mechanisme van antihypertensief effect van thiazidediuretica is niet volledig bekend. Het remt de reabsorptie van natrium en chloride in de distale tubuli. De verhoogde nierexcretie van deze ionen gaat vergezeld van verhoogde urineproductie (als gevolg van osmotische binding van water). Kalium- en magnesiumexcretie worden verhoogd, urinezuurexcretie wordt verlaagd. Mogelijke mechanismen van de antihypertensieve werking van hydrochloorthiazide zouden kunnen zijn: de gemodificeerde natriumbalans, de verlaging van extracellulair water en plasmavolume, een verandering van vasculaire nierresistentie evenals een verminderde respons op norepinefrine en angiotensine II.

Farmacodynamische effecten

Ramipril

Toediening van ramipril veroorzaakt een duidelijke vermindering van perifere arteriële resistentie. Over het algemeen zijn er geen grote veranderingen in nierplasmastroming en glomerulaire filtratiesnelheid. Toediening van ramipril aan patiënten met hypertensie leidt tot een verlaging in de bloeddruk in zowel op de rug liggende als staande houding zonder een compenserende verhoging van de hartslag.

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

Het maximale antihypertensieve effect van verdere behandeling met ramipril wordt gewoonlijk na 3 tot 4 weken merkbaar. Het is gebleken dat het antihypertensieve effect wordt gehandhaafd onder langdurige behandeling die 2 jaar duurt. Abrupt afbreken van ramipril produceert geen snelle en excessieve rebound-verhoging van de bloeddruk.

Hydrochloorthiazide

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

Het begin van het antihypertensieve effect treedt na 3 tot 4 dagen op en kan maximaal één week duren na het stoppen van de behandeling.

Het bloeddrukverlagende effect gaat vergezeld van lichte verhogingen in de filtratiefraction, vasculaire nierresistentie en plasmarenine-activiteit.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Gelijktijdige toediening van ramipril-hydrochloorthiazide

In klinische studies leidde de combinatie tot hogere verlagingen van de bloeddruk dan wanneer één van de producten afzonderlijk werd toegediend. Vermoedelijk door blokkering van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, heeft gelijktijdige toediening van ramipril met hydrochloorthiazide de neiging het kaliumverlies in verband met deze diuretica om te keren. De combinatie van een ACE-remmer met een thiazidediureticum produceert een synergistisch effect en vermindert ook het risico van hypokaliëmie dat door het diureticum alleen wordt opgewekt.

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS). Gegevens uit klinisch onderzoek:

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.

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: 1,231,35) voor BCC en 3,98 (95% BI: 3,68-4,31) voor SCC. Er werd voor zowel BCC als SCC een duidelijk cumulatief dosisafhankelijk verband waargenomen. Een ander onderzoek wees op een mogelijk verband tussen lipkanker (SCC) en blootstelling aan HCTZ: 633 gevallen van lipkanker werden gekoppeld aan 63 067 populatiecontroles met behulp van een risicogestuurde bemonsteringsstrategie. Er werd een cumulatief dosisafhankelijk verband aangetoond met een aangepaste AR van 2,1 (95% BI: 1,7-2,6) stijgend tot AR 3,9 (3,0-4,9) voor hoog gebruik ($\sim 25\ 000$ mg) en AR 7,7 (5,7-10,5) voor de hoogste cumulatieve dosis ($\sim 100\ 000$ mg) (zie ook rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

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

Ramipril

Absorptie

Na orale toediening wordt ramipril snel geabsorbeerd uit het maag-darmkanaal; piekplasmaconcentraties van ramipril worden binnen één uur bereikt. Op basis van terugwinning uit urine is de mate van absorptie ten minste 56 % en wordt niet significant beïnvloedt door de aanwezigheid van voedsel in het maag-darmkanaal. De biologische beschikbaarheid van de werkzame metaboliet ramiprilaat na orale toediening van 2,5 mg en 5 mg ramipril is 45 %.

Piekplasmaconcentraties van ramiprilaat, de enige werkzame metaboliet van ramipril worden bereikt binnen 2-4 uur na het innemen van ramipril. Steady-state plasmaconcentraties van ramiprilaat na eenmaal daagse dosering met de gebruikelijke doses ramipril worden bereikt tegen ongeveer de vierde dag van behandeling.

Distributie

De serumproteïnebinding van ramipril is ongeveer 73 % en die van ramiprilaat ongeveer 56 %.

Biotransformatie

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

Eliminatie

Uitscheiding van de metabolieten is voornamelijk renaal. Plasmaconcentraties van ramiprilaat dalen op polyfasische wijze. In verband met zijn potente, verzadigbare binding aan ACE en trage dissociatie van het enzym, vertoont ramiprilaat een langdurige terminale eliminatiefase bij zeer lage plasmaconcentraties. Na meerdere eenmaal daagse doses ramipril, was de effectieve halfwaardetijd van ramiprilaatconcentraties 13-17 uur voor de 5-10 mg doses en langer voor de lagere doses van 1,25-2,5 mg. Dit verschil houdt verband met de verzadigbare capaciteit van het enzym om ramiprilaat te binden.

Nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.2):

Uitscheiding van ramiprilaat via de nieren wordt gereduceerd bij patiënten met nierfunctiestoornis en nierklaring van ramiprilaat staat proportioneel in relatie tot creatinineklaring. Dit resulteert in verhoogde plasmaconcentraties van ramiprilaat, die trager dalen dan bij proefpersonen met een normale nierfunctie.

Leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2):

Bij patiënten met leverfunctiestoornis, werd het metabolisme van ramipril tot ramiprilaat vertraagd als gevolg van verminderde werking van hepatische esterasen en plasmaprilitarilspiegels bij deze patiënten waren verhoogd. Piekoncentraties van ramiprilaat bij deze patiënten verschillen echter niet van die, die men ziet bij proefpersonen met normale leverfunctie.

Borstvoeding

Eén enkele orale dosis van 10 mg ramipril produceerde een niet te detecteren gehalte in borstvoeding. Het effect van meerdere doses is echter niet bekend.

Pediatrische patiënten

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 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 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.

Hydrochloorthiazide:

Absorptie

Na orale toediening wordt ongeveer 70% van de hydrochloorthiazide geabsorbeerd uit het maag-darmkanaal. Piekplasmaconcentraties van hydrochloorthiazide worden binnen 1,5 tot 5 uur bereikt.

Distributie

De plasmaproteïnebinding voor hydrochloorthiazide is 40 %.

Biotransformatie

Hydrochloorthiazide ondergaat te verwaarlozen levermetabolisme.

Eliminatie

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

is 5 tot 6 uur.

Nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.2):

Uitscheiding van hydrochloorthiazide via de nieren wordt gereduceerd bij patiënten met nierfunctiestoornis en nierklaring van hydrochloorthiazide staat proportioneel in relatie tot creatinineklaring. Dit resulteert in verhoogde plasmaconcentraties van hydrochloorthiazide, die trager dalen dan bij proefpersonen met een normale nierfunctie.

Leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2):

Bij patiënten met levercirrose zijn de farmacokinetica van hydrochloorthiazide niet significant veranderd. De farmacokinetica van hydrochloorthiazide zijn niet bestudeerd bij patiënten met hartfalen.

Ramipril en Hydrochlorothiazide

De gelijktijdige toediening van ramipril en hydrochloorthiazide is niet van invloed op hun biologische beschikbaarheid. Het combinatieproduct kan worden gezien als biologisch equivalent aan producten die de individuele producten bevatten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij ratten en muizen heeft de combinatie van ramipril en hydrochloorthiazide geen acute toxische werkzaamheid tot maximaal 10.000 mg/kg. Onderzoeken met toediening van herhaalde doses die zijn uitgevoerd bij ratten en apen brachten alleen stoornissen in de elektrolytenbalans aan het licht.

Er zijn geen onderzoeken op mutageniteit en carcinogeniciteit uitgevoerd met de combinatie daar onderzoeken met individuele componenten geen risico's hebben aangetoond.

Onderzoeken naar voortplanting bij ratten en konijnen hebben onthuld dat de combinatie iets toxischer is dan elk van de enkele componenten maar geen van de onderzoeken hebben een teratogeen effect van de combinatie aan het licht gebracht.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
Hypromellose (E 464)
Crospovidon type A (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 / Aluminiumblisterverpakking
met 7, 10, 14, 20, 28, 50, 98, 100, 2x14, 300 (10 x 30) 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

Egis Pharmaceuticals PLC
1106 Boedapest, Keresztúri út 30-38.
Hongarije

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

RVG 30673

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/ VERLENGING 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 4.3, 4.4, en 4.5: 30 augustus 2023.