

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ramipril Brillpharma 1,25 mg capsules, hard

Ramipril Brillpharma 2,5 mg capsules, hard

Ramipril Brillpharma 5 mg capsules, hard

Ramipril Brillpharma 10 mg capsules, hard

2. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Elke capsule bevat 1,25 mg Ramipril

Hulpstoffen met bekend effect: methylparahydroxybenzoaat (E218)
en propylparahydroxybenzoaat (E216)

Elke capsule bevat 2,5 mg Ramipril

Hulpstoffen met bekend effect: zonnegeel (E110), ponceau
4R (E124), azorubine (E122),
methylparahydroxybenzoaat (E218) en
propylparahydroxybenzoaat (E216)

Elke capsule bevat 5 mg Ramipril

Hulpstoffen met bekend effect: ponceau 4R (E124), azorubine (E122),
methylparahydroxybenzoaat (E218) en propylparahydroxybenzoaat (E216)

Elke capsule bevat 10 mg Ramipril

Hulpstoffen met bekend effect: azorubine (E122), methylparahydroxybenzoaat (E218)
en propylparahydroxybenzoaat (E216)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. Farmaceutische vorm

Capsule, Hard

Ivoor/witte gelatinecapsules maat “4

Oranje/witte harde gelatine-capsules maat “4”

Bruin/witte harde gelatin-capsules maat “4”

Blauw/witte harde gelatine-capsules maat “4”

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Behandeling van hypertensie.

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

- manifeste atherotrombotische cardiovasculaire ziekte (voorgeschiedenis van coronaire hartziekte of beroerte, of perifeer vaatlijden) of
- diabetes met minstens één cardiovasculaire risicofactor (zie rubriek 5.1).

- Behandeling van nierziekte:

- Glomerulaire diabetische nefropathie in een vroeg stadium gekenmerkt door de aanwezigheid van microalbuminurie
- Manifeste glomerulaire nefropathie gekenmerkt door macroproteïnurie bij patiënten met minstens één cardiovasculaire risicofactor (zie rubriek 5.1),
- Manifeste glomerulaire niet-diabetische nefropathie gekenmerkt door macroproteïnurie ≥ 3 g/dag (zie rubriek 5.1).

- Behandeling van symptomatisch hartfalen.

- Secundaire preventie na een acuut myocardinfarct: reductie van de mortaliteit tijdens de acute fase van myocardinfarct bij patiënten met klinische tekenen van hartfalen indien de behandeling >48 uur na een acuut myocardinfarct wordt gestart.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

Patiënten die met diuretica worden behandeld

Hypotensie kan opreden na de start van de behandeling met Ramipril; dit is waarschijnlijker bij patiënten die gelijktijdig met diuretica worden behandeld.

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

Indien mogelijk moet het diureticum 2 tot 3 dagen voor aanvang van de behandeling met ramipril worden stopgezet (zie rubriek 4.4).

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

Hypertensie

De dosis moet individueel worden aangepast volgens het profiel van de patiënt (zie rubriek 4.4) en de bloeddrukcontrole (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1).

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

Startdosis

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

Bij patiënten met een sterk geactiveerd renine-angiotensine-aldosteron-systeem kan na de startdosis een overmatige bloeddrukdaling optreden. Bij dergelijke patiënten wordt een startdosis van 1,25 mg aanbevolen en de start van de behandeling moet onder medisch toezicht plaatsvinden (zie rubriek 4.4).

Titratie- en onderhoudsdosis

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

Cardiovasculaire preventie

Startdosis

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

Titratie- en onderhoudsdosis

Afhankelijk van de tolerantie van de patiënt voor het werkzame bestanddeel, moet de dosis geleidelijk worden verhoogd. Aanbevolen wordt om de dosis na een of twee weken behandeling te verdubbelen en – na nog eens twee à drie weken – te verhogen tot de beoogde onderhoudsdosis van 10 mg ramipril eenmaal daags.

Zie ook de dosering bij patiënten die met een diureticum worden behandeld, hierboven.

Behandeling van nierziekte

Bij patiënten met diabetes en microalbuminurie

Startdosis:

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

Titratie- en onderhoudsdosis

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

Bij patiënten met diabetes en minstens één cardiovasculair risico

Startdosis:

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

Titratie- en onderhoudsdosis

Afhankelijk van de tolerantie van de patiënt voor het werkzame bestanddeel, wordt de dosis vervolgens verhoogd. Aanbevolen wordt om de dagelijkse dosis na twee weken te verdubbelen tot 5 mg ramipril en na nog eens twee of drie weken tot 10 mg ramipril. De beoogde dagelijkse dosis is 10 mg.

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

Startdosis:

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

Titratie- en onderhoudsdosis

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

Symptomatisch hartfalen

Startdosis

Bij patiënten die gestabiliseerd zijn met een diuretica-behandeling, is de aanbevolen

startdosis 1,25 mg per dag.

Titratie- en onderhoudsdosis

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

Secundaire preventie na een acuut myocardinfarct en bij hartfalen

Startdosis

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

Zie ook de dosering bij patiënten die met een diureticum worden behandeld, hierboven.

Titratie- en onderhoudsdosis

De dagelijkse dosis wordt vervolgens verhoogd door de dosis om de één tot drie dagen te verdubbelen tot aan de beoogde onderhoudsdosis van 5 mg tweemaal daags. Indien mogelijk wordt de onderhoudsdosis verdeeld in 2 toedieningen per dag. Indien de dosis niet kan worden verhoogd naar 2,5 mg tweemaal daags, moet de behandeling worden stopgezet. Voldoende ervaring ontbreekt nog wat betreft behandeling van patiënten met ernstig (NYHA IV) hartfalen direct na een myocardinfarct. Indien het besluit wordt genomen om deze patiënten te behandelen, dan wordt aanbevolen de behandeling te starten met 1,25 mg eenmaal daags en grote voorzichtigheid in acht te nemen bij elke dosisverhoging.

Bijzondere populaties

Patiënten met een gestoorde nierfunctie

De dagelijkse dosis bij patiënten met een gestoorde nierfunctie moet worden gebaseerd op de creatinineklaring (zie rubriek 5.2):

- indien de creatinineklaring ≥ 60 ml/min bedraagt, is het niet nodig om de startdosis (2,5 mg/dag) aan te passen; de maximale dagelijkse dosis is 10 mg;
- indien de creatinineklaring tussen de 30-60 ml/min bedraagt, is het niet nodig om de startdosis (2,5 mg/dag) aan te passen; de maximale dagelijkse dosis is 5 mg;
- indien de creatinineklaring tussen de 10-30 ml/mn bedraagt, is de startdosis 1,25 mg/dag en de maximale dagelijkse dosis 5 mg;
- bij hypertensieve patiënten die hemodialyse ondergaan: ramipril is licht dialyseerbaar;

de startdosis is 1,25 mg/dag en de maximale dagelijkse dosis is 5 mg; het geneesmiddel moet enkele uren na de hemodialyse worden toegediend.

Patiënten met een gestoorde leverfunctie (zie rubriek 5.2)

Bij patiënten met een gestoorde leverfunctie mag de behandeling met ramipril alleen onder strikt medisch toezicht worden gestart en de maximale dagelijkse dosis bedraagt 2,5 mg Ramipril.

Ouderen

De startdoseringen moeten lager zijn en de daaropvolgende dosistitratie moet geleidelijker zijn, vanwege een grotere kans op ongewenste bijwerkingen, met name bij zeer oude en zwakke patiënten. Een verlaagde startdosis van 1,25 mg ramipril moet worden overwogen.

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 elke dag in te nemen, op hetzelfde tijdstip van de dag. Ramipril kan worden ingenomen vóór, met of na de maaltijden, omdat de inname van voedsel geen invloed heeft op de biologische beschikbaarheid (zie rubriek 5.2). Ramipril moet met vloeistof worden doorgeslikt. Het mag niet worden gekauwd of geplet.

4.3. Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor een andere ACE-remmer (angiotensine-converterend enzym)
- Een voorgeschiedenis van angio-oedeem (erfelijk, idiopatisch of te wijten aan een eerder angio-oedeem) bij ACE-remmers (of AIIRA's)
- Gelijktijdig gebruik met sacubitril/valsartan behandeling (zie rubriek 4.4 en 4.5)
- Extracorporale behandelingen die leiden tot contact van bloed met negatief geladen oppervlakken (zie rubriek 4.5)
- Significante bilaterale arteria renalis stenose of stenose van de arteria renalis van

- één enkele functionerende nier
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4 en 4.6)
- Rampril mag niet worden gebruikt bij patiënten met een hypotensieve of hemodynamisch instabiele toestand.
- Het gelijktijdig gebruik van ramipril met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijzondere populaties

Zwangerschap

Behandeling met ACE-remmers zoals ramipril, of Angiotensine II receptor-antagonisten (AIIRA's) mag niet worden gestart tijdens de zwangerschap. Tenzij voortzetting van behandeling met ACE-remmer / AIIRA's cruciaal wordt geacht, moeten patiënten die een zwangerschap plannen worden overgezet op alternatieve anti-hypertensieve behandelingen die een bekend veiligheidsprofiel hebben voor gebruik tijdens zwangerschap. Wanneer zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met ACE-remmers/AIIRA's onmiddellijk worden stopgezet en moet, indien nodig, een alternatieve behandeling worden gestart (zie rubriek 4.3 en 4.6)

- *Patiënten met een bijzonder risico van hypotensie*

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

Een significante activering van het renine-angiotensine-aldosteron-systeem is te verwachten en medisch toezicht, inclusief het monitoren van de bloeddruk, is noodzakelijk, bijvoorbeeld bij:

- patiënten met ernstige hypertensie
- patiënten met gedecompenseerd congestief hartfalen
- patiënten met hemodynamisch relevante instroom- of uitstroombemmering van het linkerventrikel (bijv. stenose van de aorta- of mitralisklep)
- patiënten met unilaterale nierarterie-stenose met een tweede functionele nier
- patiënten die een vocht- of zouttekort hebben of kunnen ontwikkelen (inclusief patiënten met diuretica)
- patiënten met levercirrose en/of ascites
- patiënten die een zware operatie ondergaan of tijdens anesthesie met middelen die

hypotensie veroorzaken.

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

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

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

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

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

- Voorbijgaand of persisterend hartfalen na MI

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

De startfase van de behandeling vereist bijzonder medisch toezicht.

- Ouderen

Zie rubriek 4.2.

Operatie

Het is aan te bevelen de behandeling met angiotensineconverterende enzymremmers zoals ramipril zo mogelijk één dag voor de operatie te stoppen.

- Monitoren van de nierfunctie

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

- Angio-oedeem

Angio-oedeem is gemeld bij patiënten die werden behandeld met ACE-remmers inclusief ramipril (zie rubriek 4.8). Dit risico op angio-oedeem kan verhoogd zijn bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die angio-oedeem kunnen veroorzaken zoals

mTOR-remmers (mammalian target of rapamycin) (bijvoorbeeld temsirolimus, everolimus, sirolimus), vildagliptine- of neprilysine (NEP) -remmers (zoals racecadotril). racecadotril. De combinatie van ramipril en sacubitril / valsartan is gecontraïndiceerd vanwege het verhoogde risico op angio-oedeem (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

In geval van angio-oedeem moet de behandeling met RAMIPRIL worden stopgezet. Er moet onmiddellijk een spoedbehandeling worden gestart. De patiënt moet minstens 12 tot 24 uur in observatie blijven en mag pas worden ontslagen als de symptomen volledig verdwenen zijn.

Intestinaal angio-oedeem is gerapporteerd bij patiënten die behandeld werden met ACE-remmers waaronder RAMIPRIL (zie rubriek 4.8). Deze patiënten hadden last van buikpijn (met of zonder misselijkheid of braken).

- Anafylactische reacties tijdens desensibilisatie

Het risico en de ernst van anafylactische en anafylactoïde reacties op insectengif en andere allergenen nemen toe bij ACE-remming.

Voorafgaand aan desensibilisatie moet tijdelijke stopzetting van ramipril worden overwogen.

Elektrolytencontrole: Hyperkaliëmie

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

- Neutropenie/agranulocytose

Neutropenie/agranulocytose, evenals thrombocytopenie en anemie, werden in zeldzame gevallen waargenomen en ook beenmergsuppressie werd gerapporteerd. Aanbevolen wordt om het aantal witte bloedlichaampjes te monitoren om een mogelijke leucopenie te kunnen opsporen. Frequenter monitoren wordt aanbevolen in de startfase van de behandeling en bij patiënten met een gestoorde nierfunctie, patiënten met gelijktijdige

collageenziekte (bijv. lupus erythematosus of scleroderma), en alle patiënten die behandeld worden met andere geneesmiddelen die veranderingen in het bloedbeeld kunnen veroorzaken (zie rubriek 4.5. en 4.8).

- Etnische verschillen

Angiotensine-converterend-enzym-remmers veroorzaken een hoger percentage angio-oedeem bij negroïde patiënten dan bij niet-negroïde patiënten.

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

- Hoest

Hoest is gerapporteerd bij gebruik van ACE-remmers. Kenmerkend voor de hoest is dat deze niet-productief en persisterend is en na stopzetting van de behandeling verdwijnt. Hoest die door ACE-remmers wordt veroorzaakt moet worden beschouwd als onderdeel van de differentiaaldiagnose van hoest.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen in Ramipril Brillpharma

- **Ramipril Brillpharma bevat methylparahydroxybenzooat en propylparahydroxybenzooat**, deze stoffen kunnen allergische reacties (mogelijk vertraagd) en in uitzonderlijke gevallen bronchospasme veroorzaken.
- **De capsules van 2,5 mg, 5 mg en 10 mg bevatten ook de kleurstof azorubine**, die allergische reacties kan veroorzaken.
- **De capsules van 2,5 mg bevatten ook de kleurstof zonnegeel**, die allergische reacties kan veroorzaken.
- **De capsules van 2,5 mg en 5 mg bevatten ook ponceau 4R**, dat allergische reacties kan veroorzaken.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Combinaties die gecontra-indiceerd zijn.

Het gelijktijdige gebruik van ACE-remmers met sacubitril/valsartan wordt gecontra-indiceerd gezien het risico op angio-oedeem erdoor wordt verhoogd (zie rubriek 4.3 en 4.4). Behandeling met ramipril mag pas 36 uur na het innemen van de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart. Sacubitril/valsartan mag pas 36 uur na de laatste dosis ramipril worden gestart.

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-lipoproteïne) afereze met dextraansulfaat dient te worden vermeden, vanwege het verhoogde risico op ernstige anafylactoïde reacties (zie rubriek 4.3). Indien een dergelijke behandeling noodzakelijk is, moet worden overwogen om een ander type dialysemembraan of een andere klasse antihypertensiva te gebruiken.

Voorzorgen bij gebruik

Kaliumzouten, heparine, kaliumsparende diuretica en andere plasmakalium-verhogende werkzame stoffen (waaronder Angiotensine-II-antagonisten, trimethoprim in vaste-dosiscombinaties met sulfamethoxazol, tacrolimus, ciclosporine): Er kan hyperkaliëmie optreden; daarom is nauwlettend monitoren van het serumkalium noodzakelijk.

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

Vasopressieve sympathicomimetica en andere stoffen (bijv. isoproterenol, dobutamine, dopamine, epinefrine) die het antihypertensieve effect van RAMIPRIL kunnen verminderen: monitoren van de bloeddruk wordt aanbevolen.

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

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

worden gemonitord.

Antidiabetica waaronder insuline: Er kunnen hypoglycemische reacties optreden. Monitoren van de bloedglucose wordt aanbevolen.

Niet-steroïdale ontstekingsremmende middelen en acetylsalicylzuur: Er is een vermindering van het antihypertensieve effect van RAMIPRIL te verwachten. Bovendien kan gelijktijdige behandeling van ACE-remmers en NSAID's tot een verhoogd risico van verslechtering van de nierfunctie leiden en tot een verhoging van de kaliëmie.

mTOR-remmers en DPP-IV-remmers: Een verhoogd risico op angio-oedeem is mogelijk bij patiënten die gelijktijdig medicatie zoals mTOR-remmers (bijv temsirolimus, everolimus, sirolimus) of vildagliptine. Moet voorzichtigheid worden betracht bij het starten van de behandeling (zie rubriek 4.4).

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

Sacubitril/valsartan

Het gelijktijdige gebruik van ACE-remmers met Sacubitril/valsartan wordt gecontra-indiceerd gezien het risico op angio-oedeem erdoor wordt verhoogd.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Epidemiologisch onderzoek met betrekking tot het risico van teratogeniciteit volgend op blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap heeft nog geen afdoende conclusies opgeleverd. Een geringe toename van het risico kan echter niet worden uitgesloten. Tenzij voortzetting van behandeling met ACE-remmers cruciaal wordt geacht, moeten patiënten die een zwangerschap plannen worden overgezet op alternatieve anti-hypertensieve behandelingen die een bekend veiligheidsprofiel hebben voor gebruik tijdens de zwangerschap. Wanneer zwangerschap wordt vastgesteld, moet behandeling met ACE-remmers onmiddellijk worden stopgezet en moet, indien nodig, een alternatieve behandeling worden gestart.

Het is bekend dat blootstelling aan behandeling met ACE-remmers/Angiotensine-II-receptorantagonist (AIIRA) gedurende het tweede en derde trimester foetale toxiciteit (verminderde nierfunctie, oligohydramnios, vertraagde schedelossificatie) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) kan induceren. (zie rubriek 5.3 'Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek'). Indien blootstelling aan een ACE-remmer vanaf het tweede semester van de zwangerschap heeft plaatsgevonden, wordt een echoscopie van de nierfunctie en de schedel aanbevolen. Neonaten van wie de moeder een ACE-remmer heeft gebruikt, moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op hypotensie, oligurie en hyperkaliëmie (zie ook rubriek 4.3 en 4.4.).

Borstvoeding

Omdat er onvoldoende informatie beschikbaar is met betrekking tot het gebruik van ramipril tijdens de borstvoeding (zie rubriek 5.2), wordt Ramipril niet aanbevolen. Alternatieve behandelingen met een beter bekend veiligheidsprofiel hebben tijdens de borstvoeding de voorkeur, met name als het een pasgeboren of te vroeg geboren zuigeling betreft.

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

Sommige bijwerkingen (bijv. symptomen van een daling van de bloeddruk, zoals duizeligheid) kunnen het concentratie- en reactievermogen van de patiënt verstoren en vormen daarom een risico in situaties waarin deze vaardigheden van essentieel belang zijn (bijv. bij het bedienen van een vervoermiddel of machine).

Dit kan met name optreden aan het begin van de behandeling, of wanneer wordt overgestapt op andere preparaten. Na de eerste dosis of de daaropvolgende dosisverhogingen is het gedurende enkele uren niet aanbevolen om een vervoermiddel te besturen of een machine te bedienen.

4.8. Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het veiligheidsprofiel van ramipril omvat persisterende droge hoest en reacties als gevolg van hypotensie. Ernstige bijwerkingen omvatten angio-oedeem, hyperkaliëmie, gestoorde nier- of leverfunctie, pancreatitis, ernstige huidreacties en

neutropenie/agranulocytose.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De frequentie van bijwerkingen wordt aan de hand van de volgende conventie gedefinieerd:

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

Binnen elke frequentiecategorie worden de bijwerkingen genoemd in volgorde van afnemende ernst.

	Vaak	Soms	Zelden	Ze er zelden	Onbekend
Hartaandoeningen		Myocardische mie met angina			

		pectoris of myocardinfar ct, tachycardie, aritmie, palpitaties, perifeer oedeem			
--	--	--	--	--	--

Bloed- en lymfestelsela andoeningen		Eosinofilie	Daling van het aantal witte bloedlichaam pjes (waaronder neutropenie of agranulocytos e), daling van het aantal rode bloedlichaam pjes, daling van hemoglobine, daling van het aantal		Beenmergfale n, pancytopenie, hemolytische anemie
---	--	-------------	---	--	---

Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn, duizeligheid	draaierigheid, paresthesie, ageusie, dysgeusie	Tremor, evenwichtsstoornis		Cerebrale ischemie waaronder ischemische beroerte en intermitterende ischemische aanval, verstoorde psychomotorische vaardigheden, brandend gevoel, parosmie
Oogaandoeningen		Gezichtsstoornissen waaronder wazig zicht	Conjunctivitis		
Evenwichtso			Gehoorstoornis		

orgaan- en ooraandoeningen			ssen, tinnitus		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum aandoeningen	Niet-productieve kriebelhoest, bronchitis, sinusitis, dyspnoe	Bronchospasmus inclusief verergerde astma, nasale congestie			

Maagdarms- elselaandoen- ingen	Gastro- intestinale inflammatie, digestieve stoornissen, buikklachten , dyspepsie, diarree, misselijkheid, braken	Pancreatitis (er zijn zeer uitzonderlijke gevallen met fatale afloop gemeld met ACE- remmers), gestegen pancreasenzymen, angio- oedeem van de dunne darm, pijn in de bovenbuik inclusief gastritis, constipatie, droge mond	Glossitis		Afteuze stomatitis
Nier- en urine- wegaan- doeningen		Nierfunctiestoornissen inclusief acuut nierfalen, toename van urine- excretie, verergering van reeds aanwezige proteïnurie, stijging ureumgehalte in het bloed, stijging creatininegehalte in het bloed			
		alte in het bloed			

Huid- en onderhuidsaandoeningen	Huiduitslag, met name maculopapulaire uitslag	Angio-oedeem; in zeer uitzonderlijke gevallen kan de luchtwegobstructie ten gevolge van angio-oedeem een fatale afloop hebben; pruritus, hyperhidrose	Exfoliatieve dermatitis, urticaria, onycholysis,	Fotosensibiliteitsreactie	Toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnson-syndroom, erythema multiforme, pemphigus, verergering van psoriasis, psoriasiforme dermatitis, pemfigoïd of lichenoid exantheem of enantheem, alopecia
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Spierspasmen, myalgie	Artralgie			
Endocriene aandoeningen					Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Stijging van kaliumgehalte in het bloed	Anorexia, verminderde eetlust			Daling van het natriumgehalte in het bloed

Bloedvataandoeningen	Hypotensie, orthostatische bloeddrukdaaling, syncope	Roodheid van het gezicht	Vasculaire stenose, hypoperfusie, vasculitis		Fenomeen van Raynaud
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornis	Borstpijn, vermoeidheid	Pyrexie	Asthenie		

sen					
-----	--	--	--	--	--

Immuunsysteemaandoeningen					Anafylactisch e of anafylactoïde reacties, toename van antinucleaire antistoffen
Lever- en galaandoeningen		Stijging van leverenzymen en/of van het geconjugeerd bilirubine	Cholestatische geelzucht, hepatocellulair schade		Acuut leverfalen, cholestatische of cytolytische hepatitis (fatale afloop was zeer uitzonderlijk)
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Voorbijgaande erectiele impotentie, verminderd libido			Gynaecomastie
Psychische stoornissen		Depressieve stemming, angst, nervositeit, rusteloosheid, slaapstoornissen en waaronder somnolentie	Verwarde toestand		Aandachtsstoornissen

Pediatrische patiënten

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

- Tachycardie, neuscongestie en rhinitis: "vaak" (ie, $\geq 1/100$ tot $< 1/10$) in de pediatrische, en "soms" (ie, $\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$) in de volwassen populatie.
- Conjunctivitis "vaak" (ie, $\geq 1/100$ tot $< 1/10$) in de pediatrische, en "zelden" (ie, $\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$) 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 $< 1/1000$) in de volwassen populatie.

Over het geheel genomen is het veiligheidsprofiel van ramipril in pediatrische patiënten niet significant verschillend van het veiligheidsprofiel in volwassenen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9. Overdosering

Symptomen die met overdosering van ACE-remmers zijn geassocieerd, kunnen overmatige perifere vasodilatatie (met uitgesproken hypotensie, shock) bradycardie, elektrolytenstoornissen en nierfalen omvatten. De patiënt moet zorgvuldig worden gemonitord 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-adrenergische agonisten of toediening van angiotensine-II-(angiotensinamide). Ramiprilaat, de actieve metaboliet van ramipril, wordt slecht verwijderd uit de algemene circulatie door hemodialyse.

5. Farmacologische eigenschappen

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: ACE-remmer, ATC code: C09AA05

Werkingsmechanisme

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

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

Farmacodynamische effecten

Antihypertensieve eigenschappen:

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

Bij de meeste patiënten wordt het begin van het antihypertensieve effect van een enkele dosis 1 tot 2 uur na orale toediening duidelijk. 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 24 uur aan.

Het maximale antihypertensieve effect van continue behandeling met ramipril is gewoonlijk na 3 tot 4 weken waarneembaar. Er is aangetoond dat het antihypertensieve effect behouden blijft tijdens een langdurige behandeling van 2 jaar.

Abrupte stopzetting van ramipril veroorzaakt geen snelle en overdreven rebound-stijging van de bloeddruk.

Hartfalen:

Naast de conventionele behandeling met diuretica en, optioneel, hartglycosiden, bleek ramipril effectief te zijn bij patiënten met functionele klassen II-IV van de New York Heart Association. Het geneesmiddel had gunstige effecten op de cardiale

hemodynamiek (verminderde linker- en rechter ventriculaire vullingsdrukken, verminderde totale perifere vaatweerstand, verhoogd hartminuutvolume en verbeterde cardiale index). Het verminderde ook de neuro-endocriene activering.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Cardiovasculaire preventie/nefroprotectie:

Een preventieve placebo-gecontroleerde studie (de HOPE-studie) werd uitgevoerd, waarbij ramipril werd toegevoegd aan de standaardbehandeling bij meer dan 9200 patiënten. Patiënten met een verhoogd risico van cardiovasculaire ziekte volgend op een atherotrombotische cardiovasculaire ziekte (voorgeschiedenis van coronaire hartziekte, beroerte of perifere vaatziekte) of diabetes mellitus met minstens één extra risicofactor (gedocumenteerde microalbuminurie, hypertensie, gestegen totaal cholesterolgehalte, lage high-density-lipoproteïne-cholesterolspiegel of sigaretten roken) werden ingesloten in de studie.

De studie toonde aan dat ramipril de incidentie van myocardinfarct, overlijden door hart- en vaatziekten en beroerte, alleen en gecombineerd (primaire gecombineerde voorvallen), statistisch significant verlaagt.

De HOPE-studie: belangrijkste resultaten

	Ramipril	Placebo	relatief risico (95% betrouwbaarheids- interval)	p- waarde
	%	%		
Alle patiënten	n=4645	N=4652		
Primaire gecombineerde voorvallen	14,0	17,8	0,78 (0,70-0,86)	<0,001
Myocardinfarct	9,9	12,3	0,80 (0,70-0,90)	<0,001
Overlijden door cardiovasculaire oorzaken	6,1	8,1	0,74 (0,64-0,87)	<0,001
Beroerte	3,4	4,9	0,68 (0,56-0,84)	<0,001

Secundaire eindpunten				
-----------------------	--	--	--	--

Overlijden door welke oorzaak ook	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005
Noodzaak van revascularisatie	16,0	18,3	0,85 (0,77-0,94)	0,002
Hospitalisatie voor instabiele angina	12,1	12,3	0,98 (0,87-1,10)	NS
Hospitalisatie voor hartfalen	3,2	3,5	0,88 (0,70-1,10)	0,25
Complicaties gerelateerd aan diabetes	6,4	7,6	0,84 (0,72-0,98)	0,03

De MICRO-HOPE-studie, een vooraf gedefinieerde substudie van HOPE, onderzocht het effect van de toevoeging van ramipril 10 mg aan de huidige medische behandeling versus placebo bij 3577 patiënten van minimaal 55 jaar oud (zonder bovengrens in leeftijd), met een meerderheid van type 2 diabetes (en minstens een andere CV risicofactor), normotensief of hypertensief.

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

De REIN-studie, een multicentrische gerandomiseerde, dubbelblinde placebo-gecontroleerde studie met parallelle groepen, had tot doel om het effect van de behandeling met ramipril op het percentage deterioratie van de glomerulaire filtratiesnelheid (GFS) te beoordelen bij 352 normotensieve of hypertensieve patiënten (18-70 jaar oud) die leden aan milde (d.w.z. gemiddelde urinaire proteïne-excretie >1 en $< 3\text{g}/24\text{u}$) of ernstige proteïnurie ($> 3\text{g}/24\text{u}$) wegens chronische niet-diabetische nefropathie. Beide subpopulaties werden prospectief gestratificeerd.

De hoofdanalyse van patiënten met de ernstigste proteïnurie (stratum vroegtijdig stopgezet omwille van voordeel in ramipril-groep) toonde aan dat de gemiddelde snelheid van deterioratie van GFR per maand lager was met ramipril dan met placebo: $-0,54$ (0,66) vs. $-0,88$ (1,03) ml/min/maand, $p = 0,038$. Het verschil tussen de groepen bedroeg derhalve $0,34$ [0,03-0,65] per maand, en circa 4 ml/min/jaar;

23,1% van de patiënten in de ramipril-groep bereikte het gecombineerde secundaire eindpunt van verdubbeling van de baseline-serumcreatinineconcentratie en/of terminaal nierlijden (ESRD) (noodzaak van dialyse of niertransplantatie) vs. 45,5% in de placebo-groep ($p=0,02$).

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteron systeem (RAAS)

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

ONTARGET was een studie bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculair of cerebrovasculair lijden, of diabetes mellitus type 2 in combinatie met tekenen van eind-orgaanschade. VA NEPHRON-D was een studie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en diabetische nefropathie. In deze studies werd geen relevant positief effect op de nierfunctie en/of cardiovasculaire uitkomsten en de mortaliteit gevonden, terwijl een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acute nierbeschadiging en/of hypotensie werd gezien in vergelijking met monotherapie. Gezien hun overeenkomstige farmacodynamische eigenschappen zijn deze uitkomsten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten.

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

Secundaire preventie na acuut myocardinfarct

De AIRE-studie betrof meer dan 2000 patiënten met voorbijgaande/persisterende klinische tekenen van hartfalen na gedocumenteerd myocardinfarct. De behandeling met ramipril werd 3 tot 10 dagen na het acute myocardinfarct gestart. De studie toonde aan dat na een gemiddelde follow-up van 15 maanden de mortaliteit bij de patiënten behandeld met ramipril 16,9% bedroeg en bij de patiënten behandeld

met placebo 22,6%. Dit betekent een absolute reductie van mortaliteit van 5,7% en een relatieve risicoreductie van 27% (95 % CI [11-40%]).

Pediatrische patiënten

In een gerandomiseerd, dubbelblinde, placebogecontroleerde 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

Absorptie;

Na orale toediening wordt ramipril snel geabsorbeerd vanuit het maag-darmkanaal: piekplasmaconcentraties ramipril worden binnen een uur bereikt. 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 het maag-darmkanaal. De biologische beschikbaarheid van de actieve metaboliet ramiprilaat na orale toediening van 2,5 mg en 5 mg ramipril is 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 eenmaaldaagse dosering met de gebruikelijke doses ramipril, worden op circa de vierde behandelingsdag bereikt.

Distributie;

De serumeiwitbinding van ramipril is circa 73% en die van ramiprilaat circa 56%.

Metabolisme;

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

Eliminatie;

De excretie van de metabolieten gebeurt voornamelijk via de nieren.

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

Na meerdere doses ramipril eenmaal daags, bedroeg de effectieve halfwaardetijd van ramiprilaatconcentraties 13-17 uur voor de 5-10 mg doses en langer voor de lagere 1,25-2,5 mg doses. Dit verschil heeft te maken met de verzadigbare capaciteit van het enzym om ramiprilaat te binden.

Borstvoeding

Een enkele orale dosis ramipril leidde tot een niet-detecteerbare spiegel van ramipril en zijn metaboliet in de moedermelk. Het effect van meerdere doses is echter niet bekend.

Patiënten met nierfunctiestoornissen (zie rubriek 4.2)

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

Patiënten met leverfunctiestoornissen (zie rubriek 4.2)

Bij patiënten met een gestoorde leverfunctie was het metabolisme van ramipril tot ramiprilaat vertraagd, vanwege een verminderde activiteit van lever-esterasen, en de plasmaspiegels van ramipril bij deze patiënten waren verhoogd. De piekconcentraties van ramiprilaat bij deze patiënten verschillen echter niet van die bij personen met een normale leverfunctie.

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. Piek plasma concentraties voor ramiprilaat werden waargenomen binnen 2-3 uur. De klaring van ramiprilaat was sterk gecorreleerd met zowel de log-waarde van het lichaamsgewicht ($p < 0.01$) als met de dosering ($p < 0.001$). Klaring en distributievolume nemen toe met de toenemende leeftijd van de kinderen bij iedere doseringsgroep. Bij een dosering van 0,05 mg/kg in kinderen waren de blootstellingsniveau's vergelijkbaar met die in volwassenen die behandeld werden met 5 mg ramipril. Bij een dosering van 0,2 mg/kg in kinderen werden blootstellingsniveau's waargenomen die hoger lagen dan de maximaal aanbevolen dosering van 10 mg per dag in volwassenen.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De orale toediening van ramipril bleek geen acute toxiciteit te veroorzaken bij knaagdieren en honden.

Er zijn studies met betrekking tot chronische orale toediening uitgevoerd bij ratten, honden en apen.

Bij deze 3 species werden aanwijzingen van plasma-elektrolytenverschuivingen en veranderingen in het bloedbeeld gevonden.

Er werd een uitgesproken vergroting van het juxtaglomerulaire apparaat waargenomen bij de hond en de aap vanaf dagelijkse doses van 250 mg/kg/d, als teken van de farmacodynamische activiteit van ramipril.

Ratten, honden en apen verdroegen dagelijkse doses van respectievelijk 2, 2,5 en 8 mg/kg/d zonder schadelijke effecten.

Studies met betrekking tot de reproductieve toxiciteit bij de rat, het konijn en de aap

brachten geen teratogene eigenschappen aan het licht.

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

De toediening van ramipril bij vrouwelijke ratten tijdens de foetale periode en de lactatie leidde tot onomkeerbare schade aan de nieren (dilatatie van het nierbekken) bij de nakomelingen bij dagelijkse doses van 50 mg/kg lichaamsgewicht of hoger.

Uitgebreide mutageniciteitstesten met gebruik van diverse testsystemen leverden geen aanwijzingen op dat ramipril mutagene of genotoxische eigenschappen bezit.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

1,25mg capsules

Capsule-inhoud:

Gepregelatineerd

maïszetmeel **Capsulewand:**

Gelatine

Geel ijzeroxide (E172)

Titaniumdioxide (E171)

Natriumlaurylsulfaat

Methylparahydroxybenzoaat

(E218) Propylparahydroxybenzoaat

(E216)

2,5 mg capsules:

Capsule-inhoud:

Gepregelatineerd maïszetmeel

Capsulewand:

Gelatine Zonnegeel (E110)
Ponceau 4R (E124)
Azorubine (E122)
Titaniumdioxide (E171)
Natriumlaurylsulfaat
Methylparahydroxybenzoaat (E218)
Propylparahydroxybenzoaat (E216)

5mg capsules

Capsule-inhoud:

Gepregelatineerd

maïszetmeel **Capsulewand:**

Gelatine

Ponceau 4R (E124)

Briljantblauw (E133)

Azorubine (E122)

Titaniumdioxide

(E171)

Natriumlaurylsulfaat

Methylparahydroxybenzoaat (E218)

Propylparahydroxybenzoaat (E216)

10mg capsules

Capsule-inhoud:

Gepregelatineerd

maïszetmeel **Capsulewand:**

Gelatine

Briljantblauw (E133)

Azorubine (E 122)

Erythrosine (E127)

Titaniumdioxide

(E171)

Natriumlaurylsulfaat

Methylparahydroxybenzoaat

(E218) Propylparahydroxybenzoaat

(E216)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3. Houdbaarheid

2 jaar

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.
In de originele verpakking bewaren.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium/PVC/PVDC blisterverpakkingen, verpakt in een doosje met in totaal 28, 30 capsules. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten

7. Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Brillpharma (Ireland) Limited
Inniscarra, Main Street,
Rathcoole, Co. Dublin
Ierland

8. Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen

RVG 34096
RVG 34097
RVG 34098
RVG 34099

9. Datum van eerste verlening van de vergunning/hernieuwing van de vergunning

6 september 2007/ 7 September 2010

10. Datum van herziening van de tekst

De laatste gedeeltelijke wijziging van de tekst betreft de rubrieken 1 en 7: 13 juli 2020