

## 1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tritace 1,25, capsules 1,25 mg  
Tritace 2,5, capsules 2,5 mg  
Tritace 5, capsules 5 mg  
Tritace 10, capsules 10 mg

## 2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

De capsules Tritace 1,25, Tritace 2,5, Tritace 5 en Tritace 10 bevatten respectievelijk 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg en 10 mg ramipril.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3 FARMACEUTISCHE VORM

Capsule, hard.

De capsules hebben een hard omhulsel waarin zich wit poeder bevindt. De capsules Tritace 1,25 hebben een geel/wit omhulsel, Tritace 2,5 oranje/wit, Tritace 5 rood/wit en Tritace 10 blauw/wit.

## 4 KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

- Behandeling van hypertensie.
- Cardiovasculaire preventie: reductie van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met:
  - o manifeste atherotrombotische cardiovasculaire ziekte (voorgeschiedenis van coronair hartlijden of CVA, of perifeer vaatlijden) of
  - o diabetes met minstens één cardiovasculaire risicofactor (zie rubriek 5.1).
- Behandeling van nierziekte:
  - o Glomerulaire diabetische nefropathie in een vroeg stadium gekenmerkt door de aanwezigheid van micro-albuminurie ,
  - o Manifeste diabetische nefropathie gekenmerkt door macroproteïnurie bij patiënten met minstens één cardiovasculaire risicofactor (zie rubriek 5.1),
  - o Manifeste glomerulaire niet-diabetische nefropathie gekenmerkt door macroproteïnurie  $\geq 3$  g/dag (zie rubriek 5.1).
- Behandeling van symptomatische hartinsufficiëntie.
- Secundaire preventie na een acuut myocardinfarct: reductie van de mortaliteit tijdens de acute fase van myocardinfarct bij patiënten met klinische tekenen van hartinsufficiëntie indien de behandeling wordt gestart > 48 uur na een acuut myocardinfarct.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Oraal gebruik.

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

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

TRITACE moet ingeslikt worden met vloeistof. Het mag niet gekauwd of geplet worden.

### Volwassenen

#### Patiënten behandeld met diuretica

Hypotensie kan optreden na het opstarten van de behandeling met TRITACE; dit is meer waarschijnlijk bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met diuretica. Voorzichtigheid wordt daarom aanbevolen aangezien deze patiënten een volume- en/of zoutdepletie kunnen hebben.

Indien mogelijk, moet het diureticum 2 tot 3 dagen stopgezet worden voordat de behandeling met TRITACE wordt gestart (zie rubriek 4.4).

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

### *Hypertensie*

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

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

#### Startdosis

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

Patiënten met een sterk geactiveerd renine-angiotensine-aldosteron systeem kunnen een overdreven bloeddrukdaling vertonen na toediening van de startdosis. Bij dergelijke patiënten wordt een startdosis van 1,25 mg aanbevolen en de behandeling moet onder medisch toezicht worden opgestart (zie rubriek 4.4).

#### Titratie- en onderhoudsdosis

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

### *Cardiovasculaire preventie*

#### Startdosis

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

#### Titratie- en onderhoudsdosis

Afhankelijk van de tolerantie van de patiënt voor het werkzame bestanddeel, moet de dosis geleidelijk worden verhoogd. Het is aanbevolen om de dosis na één of twee weken behandeling te verdubbelen en – na nog eens twee of drie weken – om ze te verhogen tot de beoogde onderhoudsdosis van 10 mg TRITACE eenmaal daags.

Zie ook de dosering bij patiënten behandeld met diuretica hierboven.

### *Behandeling van nierziekte*

#### Bij patiënten met diabetes en micro-albuminurie:

#### Startdosis:

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

Titratie- en onderhoudsdosis

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

*Bij patiënten met diabetes en minstens één cardiovasculair risico*Startdosis:

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

Titratie- en onderhoudsdosis

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

*Bij patiënten met niet-diabetische nefropathie gekenmerkt door macroproteinurie  $\geq$  3 g/dag*Startdosis:

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

Titratie- en onderhoudsdosis

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

*Symptomatische hartinsufficiëntie*Startdosis

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

Titratie- en onderhoudsdosis

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

*Secundaire preventie na een acuut myocardinfarct en met hartinsufficiëntie*Startdosis

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

Zie ook dosering bij patiënten behandeld met diuretica hierboven.

Titratie- en onderhoudsdosis

De dagdosis wordt vervolgens verhoogd door de dosis om de één tot drie dagen te verdubbelen tot de beoogde onderhoudsdosis van 5 mg tweemaal daags.

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

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

### Bijzondere populaties

#### *Patiënten met nierfunctiestoornissen*

De dagdosis bij patiënten met nierinsufficiëntie moet gebaseerd zijn op de creatinineklaring (zie rubriek 5.2):

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

#### *Patiënten met leverinsufficiëntie* (zie rubriek 5.2)

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

#### *Oudere patiënten*

De startdoseringen moeten lager zijn en de daarop volgende dosistitraties moeten geleidelijker zijn omwille van een groter risico op ongewenste effecten, in het bijzonder bij zeer oude en fragiele patiënten. Een verlaagde startdosis van 1,25 mg ramipril moet in overweging worden genomen.

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid bij kinderen zijn nog niet vastgesteld. De huidige beschikbare gegevens voor TRITACE worden beschreven in de rubrieken 4.8, 5.1, 5.2 en 5.3, maar er kan geen dosisaanbeveling worden gedaan.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel, voor één van de hulpstoffen of voor een andere ACE-remmer (Angiotensine-Conversie-Enzym remmer) (zie rubriek 6.1).
- Voorgeschiedenis van angio-oedeem (hereditaire, idiopathische of te wijten aan een vorige angio-oedeem met ACE-remmers of AIIRAs).
- Extracorporale behandelingen die leiden tot contact van bloed met negatief geladen oppervlakken (zie rubriek 4.5).
- Significante bilaterale arteria renalis stenose of stenose van de arteria renalis van één enkele functionerende nier.
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).
- Ramipril mag niet gebruikt worden bij patiënten met een hypotensieve of hemodynamisch instabiele toestand.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Bijzondere populaties

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

- Patiënten met een bijzonder risico op hypotensie

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

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

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

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

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

- *Voorbijgaande of persisterende hartinsufficiëntie na MI*

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

De initiële behandelingsfase vereist bijzonder medisch toezicht.

- Oudere patiënten

Zie rubriek 4.2.

### Chirurgie

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

### Controle van de nierfunctie

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

### Angio-oedeem

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

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

Een spoedbehandeling moet onmiddellijk worden ingesteld. De patiënt moet gedurende minstens 12 tot 24 uur onder observatie worden gehouden en mag pas worden ontslagen nadat de symptomen volledig zijn verdwenen.

Intestinaal angio-oedeem werd gerapporteerd bij patiënten die behandeld werden met ACE-remmers waaronder TRITACE (zie rubriek 4.8). Deze patiënten vertoonden 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 zijn toegenomen tijdens ACE-remming. Een tijdelijke stopzetting van TRITACE moet overwogen worden vóór de desensibilisatie.

#### Hyperkaliëmie

Hyperkaliëmie werd waargenomen bij sommige patiënten die behandeld werden met ACE-remmers waaronder TRITACE. 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).

#### Neutropenie/agranulocytose

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

#### Etnische verschillen

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

#### Hoest

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

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

#### Combinaties die gecontra-indiceerd zijn

Extracorporale behandelingen die leiden tot contact van bloed met negatief geladen oppervlakken zoals dialyse of hemofiltratie met bepaalde hoge-flux membranen (bijv. polyacrylonitril membranen) en LDL (low density lipoprotein) aferese met dextraansulfaat dienen te worden vermeden vanwege het verhoogd risico op ernstige anafylactoïde reacties (zie rubriek 4.3). Als een dergelijke behandeling vereist is, moet men overwegen om een ander type dialysemembraan of een andere klasse antihypertensiva te gebruiken.

#### Voorzorgen bij gebruik

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

*Antihypertensiva (bijv. diuretica) en andere stoffen die de bloeddruk kunnen verlagen (bijv. nitraten, tricyclische antidepressiva, anesthetica, acute alcoholinname, baclofen, alfuzosine, doxazosine,*

*prazosine, tamsulosine, terazosine*): Een potentiëring van het risico op hypotensie is te verwachten (zie rubriek 4.2 voor diuretica).

*Vasopressieve sympathomimetica en andere stoffen (bijv. iosoprotenerol, dobutamine, dopamine, epinefrine) die het antihypertensief effect van TRITACE kunnen verminderen*: Een controle van de bloeddruk is aanbevolen.

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

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

*Antidiabetica waaronder insuline*: Er kunnen hypoglykemische reacties optreden. Een controle van de bloedglucose is aanbevolen.

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

#### 4.6 Zwangerschap en borstvoeding

##### *Zwangerschap*

Het gebruik van ACE-remmers is 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).

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

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

##### *Borstvoeding*

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

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

Sommige ongewenste effecten (bijv. symptomen van een bloeddrukdaling zoals duizeligheid) kunnen het concentratie- en reactievermogen van de patiënt verstoren en vormen daarom een risico in situaties waarin deze vaardigheden van cruciaal belang zijn (bijv. besturen van een voertuig of machines).

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

#### 4.8 Bijwerkingen

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

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

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

Binnen iedere frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
<u>Hart-aandoeningen</u>		Myocardische-mie met inbegrip van angina pectoris of myocardinfarct, tachycardie, aritmie, palpitaties, perifere oedeem			
<u>Bloed- en lymfestelsel aandoeningen</u>		Eosinofilie	Daling van het aantal witte bloedcellen (waaronder neutropenie of agranulocytose), daling van het aantal rode bloedcellen, daling van hemoglobine, daling van het aantal bloedplaatjes		Beenmerg-insufficiëntie, pancytopenie, hemolytische anemie
<u>Zenuwstelsel-aandoeningen</u>	Hoofdpijn, duizeligheid	Vertigo, paresthesie, ageusie, dysgeusie,	Tremor, evenwichtsstoornissen		Cerebrale ischemie waaronder ischemisch CVA en TIA (transient ischaemic attack), verstoorde psychomotorische vaardigheden,

					brandend gevoel, parosmie
<u>Oog-aandoeningen</u>		Gezichtsstoornissen met inbegrip van wazig zicht	Conjunctivitis		
<u>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</u>			Gehoorstoor- nissen, tinnitus		
<u>Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen</u>	Niet-productieve prikkelhoest, bronchitis, sinusitis, dyspneu	Bronchospasmen waaronder verergering van astma, neuscongestie			
<u>Maagdarmstelsel- aandoeningen</u>	Gastro-intestinale inflammatie, digestieve stoornissen, maaglast, dyspepsie, diarree, nausea, braken	Pancreatitis (er werden zeer uitzonderlijk gevallen met een fatale afloop gerapporteerd met ACE-remmers), gestegen pancreas-enzymen, angio-oedeem van de dunne darm, pijn in de bovenbuik met inbegrip van gastritis, constipatie, droge mond	Glossitis		Afteuze stomatitis
<u>Nier- en urineweg- aandoeningen</u>		Nierfunctiestoornissen met inbegrip van acute nierinsufficiëntie, toegenomen urine-excretie, verergering van vooraf bestaande proteïnurie, gestegen uremie, gestegen creatininemie			
<u>Huid- en onderhuid- aandoeningen</u>	Rash in het bijzonder maculo-papulaire rash	Angio-oedeem: zeer uitzonderlijk, kan de luchtwegob-structie als gevolg van	Exfoliatieve dermatitis, urticaria, onycholysis	Fotosensibili- teitsreactie	Toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnson syndroom, erythema multiforme, pemphigus,

		angio-oedeem een fatale afloop hebben; pruritus, hyperhidrosis			verergering van psoriasis, psoriasiforme dermatitis, pemfigoïd of lichenoid exantheem of enantheem, alopecia
<u>Skeletspierstelsel- en bindweefsel aandoeningen</u>	Spierspasmen, myalgie	Artralgie			
<u>Voedings- en stofwisselings- stoornissen</u>	Stijging van het bloedkalium- gehalte	Anorexie, verminderde eetlust			Daling van het bloednatriumgehalte
<u>Bloedvat- aandoeningen</u>	Hypotensie, orthostatische bloeddruk verlaagd, syncope	Blozen	Vasculaire stenose, hypoperfusie, vasculitis		Fenomeen van Raynaud
<u>Algemene aandoeningen en toedienings- plaatsstoornissen</u>	Borstpijn, vermoeidheid	Pyrexie	Asthenie		
<u>Immuunsysteem- aandoeningen</u>					Anafylactische of anafylactoïde reacties, toename van antinucleaire antilichamen
<u>Lever- en gal- aandoeningen</u>		Stijging van leverenzymen en/of van het geconjugeerd bilirubine,	Cholestatische geelzucht, hepatocellulaire letsels		Acute leverinsufficiëntie, cholestatische of cytolytische hepatitis (een fatale afloop was zeer uitzonderlijk)
<u>Voortplantings- stelsel- en borstaan- doeningen</u>		Voorbijgaande erectiele impotentie, verminderde libido			Gynaecomastie
<u>Psychische stoornissen</u>		Depressieve stemming, angst, zenuwachtigheid,	Verwarde toestand		Concentratie- stoornissen

		rusteloosheid, slaapstoornissen waaronder somnia			
--	--	---	--	--	--

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid van ramipril werd in 2 klinische onderzoeken gecontroleerd bij 325 kinderen en adolescenten in de leeftijd van 2 tot 16 jaar. De aard en ernst van de bijwerkingen zijn vergelijkbaar met die bij volwassenen; de volgende bijwerkingen komen echter vaker voor bij kinderen:

Tachycardie, verstopte neus en rhinitis kwamen “vaak” (d.w.z.  $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ) voor bij de pediatrische populatie en “soms” (d.w.z.  $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ) bij de volwassen populatie.

Conjunctivitis kwam “vaak” (d.w.z.  $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ) voor bij de pediatrische populatie en “zelden” (d.w.z.  $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ) bij de volwassen populatie.

Tremor en urticaria kwamen “soms” (d.w.z.  $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ) voor bij de pediatrische populatie en “zelden” (d.w.z.  $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ) bij de volwassen populatie.

Er is geen significant verschil in het algemene veiligheidsprofiel van ramipril bij kinderen en bij volwassenen.

#### **4.9 Overdosering**

Symptomen die geassocieerd zijn met overdosering van ACE-remmers kunnen een overdreven perifere vasodilatatie (met uitgesproken hypotensie, shock), bradycardie, elektrolytenstoornissen en nierinsufficiëntie omvatten. De patiënt moet strikt gecontroleerd worden en de behandeling moet symptomatisch en ondersteunend zijn. Gesuggereerde maatregelen omvatten primaire detoxificatie (maagspoeling, toediening van adsorbentia) en maatregelen om de hemodynamische stabiliteit te herstellen, waaronder toediening van alfa-1 adrenerge agonisten of angiotensine II (angiotensinamide). Ramiprilaat, de actieve metabooliet van ramipril wordt slecht verwijderd uit de algemene circulatie door hemodialyse.

## **5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

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

#### Werkingsmechanisme

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

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

Farmacodynamische effecten

Antihypertensieve eigenschappen:

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

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

Het maximaal antihypertensief effect van een continue behandeling met ramipril wordt gewoonlijk manifest na 3 tot 4 weken. Er werd aangetoond dat het antihypertensief effect behouden blijft tijdens een langdurige behandeling gedurende 2 jaar.

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

Hartinsufficiëntie:

Naast de conventionele behandeling met diuretica en optioneel met hartglycosiden, bleek ramipril effectief te zijn bij patiënten met functionele klassen II-IV van de New-York Heart Association. Het geneesmiddel had gunstige effecten op de cardiale hemodynamiek (verminderde linker- en rechterventrikel vullingsdrukken, verminderde totale perifere vaatweerstand, verhoogd hartdebit en verbeterde cardiale index). Het verminderde ook de neutro-endocriene activering.

Klinische werkzaamheid en veiligheidCardiovasculaire preventie/nefroprotectie:

Een preventieve placebogecontroleerde studie (de HOPE-studie) werd uitgevoerd waarbij ramipril werd toegevoegd aan de standaardbehandeling bij meer dan 9.200 patiënten. De patiënten met een verhoogd risico op cardiovasculair lijden na een atherotrombotische cardiovasculaire ziekte (voorgeschiedenis van coronair hartlijden, CVA of perifere vaatlijden) of diabetes mellitus met minstens één bijkomende risicofactor (gedocumenteerde micro-albuminurie, hypertensie, gestegen totale cholesterol, lage HDL (high-density lipoprotein) cholesterol spiegel of sigaretten roken) werden ingesloten in de studie.

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

**De HOPE studie: Belangrijkste resultaten**

	Ramipril	Placebo	Relatief risico (95% confidentie- interval)	p- waarde
	%	%		
<b>Alle patiënten</b>	<b>n=4.645</b>	<b>N=4.652</b>		
<b>Primaire gecombineerde fenomenen</b>	<b>14,0</b>	<b>17,8</b>	<b>0,78 (0,70-0,86)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<i>Myocardinfarct</i>	9,9	12,3	0,80 (0,70-0,90)	<0,001
<i>Overlijden door cardiovasculaire oorzaken</i>	6,1	8,1	0,74 (0,64-0,87)	<0,001
<i>CVA</i>	3,4	4,9	0,68 (0,56-0,84)	<0,001
<b>Secundaire eindpunten</b>				
<i>Overlijden door om het even welke oorzaak</i>	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005

<i>Behoeftte aan revascularisatie</i>	16,0	18,3	0,85 (0,77-0,94)	0,002
<i>Hospitalisatie voor instabiele angina</i>	12,1	12,3	0,98 (0,87-1,10)	NS
<i>Hospitalisatie voor hartinsufficiëntie</i>	3,2	3,5	0,88 (0,70-1,10)	0,25
<i>Complicaties gerelateerd aan diabetes</i>	6,4	7,6	0,84 (0,72-0,98)	0,03

De MICRO-HOPE studie, een vooraf gedefinieerde substudie van HOPE, onderzocht het effect van de toevoeging van ramipril 10 mg aan het huidige behandelingsschema versus placebo bij 3.577 patiënten van minstens  $\geq 55$  jaar (zonder bovengrens van leeftijd), met een meerderheid van type 2 diabetes (en minstens een andere CV risicofactor), normotensief of hypertensief.

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

De REIN studie, een multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie met parallele groepen, had tot doel om het effect van de behandeling met ramipril op het percentage deterioratie van de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR: glomerular function rate) te evalueren bij 352 normotensieve of hypertensieve patiënten (18-70 jaar) die leden aan lichte (d.w.z. gemiddelde urinaire proteïne-excretie  $> 1$  en  $< 3$  g/24 u) of ernstige proteïnurie ( $\geq 3$  g/24 u) te wijten aan chronische niet-diabetische nefropathie. Beide subpopulaties werden prospectief gestratificeerd.

De primaire analyse van de patiënten met de ernstigste proteïnurie (stratum vroegtijdig stopgezet omwille van voordeel in ramipril groep) toonde aan dat de gemiddelde snelheid van deterioratie van GFR per maand lager was met ramipril dan met placebo; -0,54 (0,66) vs. -0,88 (1,03) ml/min/maand,  $p = 0,038$ . Het intergroep verschil bedroeg bijgevolg 0,34 [0,03-0,65] per maand, en ongeveer 4 ml/min/jaar; 23,1 % van de patiënten in de ramipril groep behaalden het gecombineerd secundair eindpunt van verdubbeling van de baseline serumcreatinineconcentratie en/of terminaal nierlijden (ESRD: end-stage renal disease) (behoefte aan dialyse of niertransplantatie) vs. 45,5 % in de placebogroep ( $p = 0,02$ ).

#### Secundaire preventie na acuut myocardinfarct

In de AIRE studie werden meer dan 2.000 patiënten met voorbijgaande/persisterende klinische tekenen van hartinsufficiëntie na gedocumenteerd myocardinfarct ingesloten. De behandeling met ramipril werd gestart 3 tot 10 dagen na het acuut myocardinfarct. De studie toonde aan dat, na een gemiddelde follow-up van 15 maanden, de mortaliteit bij de patiënten behandeld met ramipril 16,9 % bedroeg en bij de patiënten behandeld met placebo 22,6 %. Dit betekent een absolute reductie van de mortaliteit van 5,7 % en een relatieve risicoreductie van 27 % (95 % CI [11-40 %]).

#### *Pediatrische patiënten*

In een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd klinisch onderzoek onder 244 pediatrische patiënten met hypertensie (73% primaire hypertensie) in de leeftijd van 6 tot 16 jaar ontvingen de patiënten een lage, gemiddelde of hoge dosis ramipril om plasmaconcentraties ramiprilaat te bereiken overeenkomend met het volwassen dosisbereik van 1,25 mg, 5 mg en 20 mg op basis van lichaamsgewicht. Na 4 weken behaalde ramipril niet het eindpunt van het verlagen van de systolische bloeddruk, maar bij de hoogste dosis verlaagde het wel de diastolische bloeddruk. Zowel een gemiddelde als een hoge dosis ramipril leidde tot een significante reductie van zowel de systolische als de diastolische bloeddruk bij kinderen met vastgestelde hypertensie.

Dit effect werd niet waargenomen in een 4-weken durend, gerandomiseerd, dubbelblind onthoudingsonderzoek met dosisesescalatie bij 218 pediatrische patiënten in de leeftijd van 6 tot 16 jaar

(75% primaire hypertensie), waar een lichte rebound werd waargenomen van zowel de diastolische als de systolische bloeddruk maar geen statistisch significante terugkeer naar baseline voor alle drie de geteste dosisniveaus: lage dosis (0,625 mg – 2,5 mg), gemiddelde dosis (2,5 mg – 10 mg) of hoge dosis (5 mg – 20 mg) ramipril op basis van gewicht. Ramipril had geen lineaire dosisrespons bij de onderzochte pediatrische populatie.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Farmacokinetiek en metabolisme

#### Absorptie

Na orale toediening wordt ramipril snel geabsorbeerd vanuit de gastro-intestinale tractus; de piekplasmaconcentraties van ramipril worden bereikt binnen een uur. Op basis van de recuperatie in de urine, bedraagt de absorptiegraad minstens 56% en deze wordt niet significant beïnvloed door de aanwezigheid van voedsel in de gastro-intestinale tractus. De biodisponibiliteit van de actieve metaboliet ramiprilaat na orale toediening van 2,5 mg en 5 mg ramipril bedraagt 45%.

De piekplasmaconcentraties van ramiprilaat, de enige actieve metaboliet van ramipril, worden bereikt 2-4 uur na de inname van ramipril. De steady-state plasmaconcentraties van ramiprilaat na eenmaal daagse toediening van de gebruikelijke doseringen van ramipril worden bereikt op ongeveer de vierde dag van de behandeling.

#### Distributie

De serumeiwitbinding van ramipril bedraagt ongeveer 73% en deze van ramiprilaat ongeveer 56%.

#### Metabolisme

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

#### Eliminatie

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

Na multi-pele doseringen eenmaal daags van ramipril, bedraagt de effectieve halfwaardetijd van ramiprilaat concentraties 13-17 uur voor doseringen van 5-10 mg en langer voor lagere doseringen van 1,25-2,5 mg. Dit verschil is gerelateerd aan de verzadigbare capaciteit van het enzym om ramiprilaat te binden. Een enkelvoudige orale dosis van ramipril gaf aanleiding tot een niet-detecteerbare spiegel van ramipril en zijn metaboliet in de moedermelk. Maar het effect van multi-pele doseringen is onbekend.

#### *Patiënten met nierfunctiestoornissen (zie rubriek 4.2).*

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

#### *Borstvoeding*

Een enkelvoudige orale dosis van 10 mg ramipril produceerde een ondetecteerbaar niveau in de moedermelk. Echter, het effect van meervoudige dosissen is niet bekend.

### *Pediatrische patiënten*

Het farmacokinetische profiel van ramipril is onderzocht bij 30 pediatrische hypertensiepatiënten in de leeftijd van 2 tot 16 jaar met een gewicht van  $\geq 10$  kg. Na dosissen van 0,05 tot 0,2 mg/kg werd ramipril snel en uitgebreid gemetaboliseerd tot ramiprilaat. De piekplasmaconcentraties ramiprilaat traden op binnen 2 tot 3 uur. De klaring van ramiprilaat vertoonde een hoge correlatie met de log van het lichaamsgewicht ( $p < 0,01$ ) en de dosis ( $p < 0,001$ ). Bij de oudere kinderen in iedere dosisgroep was de klaring en het distributievolume steeds het hoogst. Met een dosis van 0,05 mg/kg bij kinderen werden blootstellingsniveaus bereikt die vergelijkbaar waren met die bij volwassenen die behandeld werden met ramipril 5 mg. De dosis van 0,2 mg/kg bij kinderen leidde tot hogere blootstellingsniveaus dan de maximale aanbevolen dosis van 10 mg per dag bij volwassenen.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

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

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

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

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

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

## **6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Harde capsules:

#### *Capsule 1,25 mg*

Gemodificeerd zetmeel

Omhuilsel: geel ijzeroxide (E172), titaandioxide (E171) en gelatine.

#### *Capsule 2,5 mg*

Gemodificeerd zetmeel

Omhuilsel: geel ijzeroxide (E172), erythrosine (E127), titaandioxide (E171) en gelatine.

#### *Capsule 5 mg*

Gemodificeerd zetmeel

Omhuilsel: patent blauw V (E131), erythrosine (E127), titaandioxide (E171) en gelatine.

#### *Capsule 10 mg*

Gemodificeerd zetmeel

Omhuilsel: indigokarmijn (E132), zwart ijzeroxide (E172), erythrosine (E127), titaandioxide (E171) en gelatine.

**6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

**6.3 Houdbaarheid**

Tritace 1,25: 2 jaar.

Tritace 2,5, 5 en 10: 3 jaar.

**6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C.

**6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Tritace 1,25: Doos met 14, 20, 28, 30, 50, 56, 100,  
300 capsules in PVC/Al doordrukstrips.

Tritace 2,5: Doos met 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 100,  
300 capsules in PVC/Al doordrukstrips.

Tritace 5: Doos met 20, 21, 28, 30, 50, 56, 100,  
300 capsules in PVC/Al doordrukstrips.

Tritace 10: Doos met 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100,  
200 capsules in PVC/Al doordrukstrips.

**6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

sanofi-aventis Netherlands B.V.  
Kampenringweg 45 D-E  
2803 PE Gouda

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

Tritace 1,25: RVG 13294  
Tritace 2,5: RVG 13295  
Tritace 5: RVG 13296  
Tritace 10: RVG 13297

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

16 mei 1990

**10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste volledige herziening: 14 september 2009.

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubrieken 2 en 6: 16 januari 2012