Samenvatting van de Productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

TAZKO 5 mg/5 mg tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 5 mg felodipine en 5 mg ramipril.

Hulpstoffen met bekend effect:
Elke tablet bevat 51,5 mg watervrije lactose.
Elke tablet bevat 5,00 mg macrogolglycerol hydroxystearaat (polyoxyl gehydrogeneerde ricinusolie)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen: zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tazko 5 mg/5 mg tabletten zijn rond(ongeveer 9 mm in diameter), rood-bruin gekleurd, biconvex en aan de ene zijde is $\frac{H}{OE}$ ingegraveerd en aan de andere zijde 5.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie.
TAZKO 5 mg/5 mg in een vaste gecombineerde dosis is geïndiceerd bij patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende genormaliseerd wordt met felodipine of ramipril alleen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
Gebruik bij volwassenen, inclusief ouderen:
1 tablet TAZKO 5 mg/5 mg in één enkele daginname. De maximale dosis is één tablet TAZKO 5 mg/5 mg.

Bijzondere populaties
Gebruik bij patiënten met gestoorde leverfunctie:
Zie rubrieken 4.3 en 4.4

Gebruik bij patiënten met gestoorde nierfunctie of bij patiënten die al behandeld worden met diuretica:
Zie rubrieken 4.3 en 4.4

Een individuele titratie van de bestanddelen is aan te bevelen. Onmiddellijke overschakeling van monotherapie op de vaste combinatie kan overwogen worden indien dat klinisch opportuun is.

Pediatrische patiënten:
Bij gebrek aan specifieke gegevens over het gebruik van TAZKO bij kinderen, is TAZKO niet aanbevolen bij kinderen.

Wijze van toediening

De TAZKO tabletten moeten in hun geheel worden ingeslikt met een voldoende hoeveelheid vloeistof.
Ze mogen niet verdeeld, geplet of gekauwd worden.

De tabletten kunnen toegediend worden zonder voedsel of na een lichte, vetarme of koolhydraatarme maaltijd.

4.3 Contra-indicaties

- overgevoeligheid voor felodipine (of andere dihydropyridines), voor ramipril, voor andere inhibitoren van het angiotensine-conversie-enzym (= ACE-inhibitoren) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- antecedenten van angioneurotisch oedeem.
- gelijktijdig gebruik met sacubitril/valsartan therapie (zie rubrieken 4.4 en 4.5).
- onstabiele hemodynamische omstandigheden: cardiovasculaire shock, onbehandelde hartinsufficiëntie, acuut myocardinfarct, onstabiele angina pectoris, C.V.A..
- hemodynamisch significante obstructieve hartklepaandoening.
- dynamische cardiale uitstroomobstructie.
- atrioventriculaire blok type II of III.
- ernstige aantasting van de leverfunctie.
- ernstige aantasting van de nierfunctie (creatinineklaring onder de 20 ml/min.) en bij dialyse.
- zwangerschap.
- borstvoeding.
- het gelijktijdig gebruik van Tazko met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- *Angio-oedeem*

Indien er een *angio-oedeem* ontstaat tijdens een behandeling met ACE-inhibitoren, moet de behandeling onmiddellijk stopgezet worden. Het angio-oedeem kan optreden ter hoogte van de tong, de glottis of de larynx (bijv. zwelling van de luchtwegen of de tong, met of zonder ademhalingsproblemen), en kan in deze gevallen een spoedbehandeling vereisen.

Angio-oedeem van het gelaat, de extremiteiten, de lippen, de tong, de glottis of de larynx werd gerapporteerd bij patiënten die behandeld werden met ACE-inhibitoren. Een spoedbehandeling moet toegediend worden en omvat onder meer een onmiddellijke subcutane injectie van een adrenalineoplossing 1‰ (0,3 - 0,5 ml) of een trage intraveneuze injectie van adrenaline 1 mg/ml (daarbij moeten de verdunningsrichtlijnen nageleefd worden), met daarbij een controle van het elektrocardiogram en de bloeddruk. De patiënt moet opgenomen worden in het ziekenhuis en minstens 12 à 24 u. in observatie geplaatst worden. Hij mag het ziekenhuis pas verlaten nadat alle symptomen volledig verdwenen zijn.
Intestinaal angio-oedeem werd gerapporteerd bij patiënten die behandeld werden met ACE-inhibitoren. Deze patiënten hadden buikpijn (met of zonder misselijkheid of braken); in sommige gevallen waren er geen antecedenten van angio-oedeem van het gelaat en waren de spiegels van C_1-esterase normaal.
Het angio-oedeem werd gediagnosticeerd met procedures zoals een abdominale CT-scan of een ultrasononderzoek, of chirurgisch en de symptomen verdwenen na stopzetting van de toediening van de ACE-inhibitor.
Intestinaal angio-oedeem zou moeten opgenomen worden in de differentiaaldiagnose bij patiënten die behandeld worden met ACE-inhibitoren en die buikpijn hebben.

Bij patiënten van het zwarte ras die behandeld worden met ACE-inhibitoren wordt een hogere incidentie van angio-oedeem gerapporteerd dan bij andere patiënten.

Dit risico op angio-oedeem kan verhoogd zijn bij patiënten die gelijktijdige medicatie nemen die angio-oedeem kan uitlokken zoals mTOR (zoogdierdoelwit van rapamycine)-remmers (bijvoorbeeld temsirolimus, everolimus, sirolimus), vildagliptine, of neprilysine (NEP)-remmers (zoals racecadotril). Gelijktijdig gebruik van ramipril met sacubitril/valsartan is gecontraindiceerd vanwege het verhoogd risico op angio-oedeem (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

- *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.

- *Nierfunctie*

In het bijzonder gedurende de eerste weken van de behandeling met ACE-inhibitoren moet de nierfunctie nauwlettend gevolgd worden. Bij patiënten van wie het renine-angiotensinesysteem geactiveerd is, is voorzichtigheid geboden.

Patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring tussen 20 en 60 ml/min.) en patiënten die reeds behandeld werden met diuretica moeten zich houden aan de dosissen van de respectieve monotherapiegeneesmiddelen.

- *Monitoring van de elektrolyten: hyperkaliëmie*

Hyperkaliëmie werd waargenomen bij sommige patiënten die behandeld werden met ACE-inhibitoren, waaronder ramipril. De patiënten die een risico lopen om hyperkaliëmie te ontwikkelen, zijn deze met nierinsufficiëntie, hoge leeftijd (>70j), niet gecontroleerde diabetes mellitus of deze die behandeld worden met kaliumzouten, kalium-weerhoudende diuretica of andere werkzame stoffen die de kaliumspiegels doen stijgen (vb heparine, trimethoprim en in vaste dosiscombinatie met sulfamethoxazole, tacrolimus, ciclosporine); of toestanden zoals dehydratatie, acute hartdecompensatie, metabole acidose. Als het gelijktijdige gebruik van deze hoger vermelde producten nodig wordt geacht, is een regelmatige controle van de serumspiegels van kalium aanbevolen (zie rubriek 4.5).

- *Monitoring van de elektrolyten: hyponatremie*

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

- *Proteïnurie*

Er kan proteïnurie optreden, in het bijzonder bij patiënten met een bestaande verslechterde nierfunctie of bij relatief hoge dosissen ACE-inhibitoren.

- *Renovasculaire hypertensie / renale arteriële stenose*

Er bestaat een verhoogd risico op ernstige hypotensie en op nierinsufficiëntie wanneer patiënten met renovasculaire hypertensie en met voorafbestaande bilaterale renale arteriële stenose of met stenose van de nierarterie van de enige nier, behandeld worden met ACE-inhibitoren. Een vermindering van de nierfunctie kan zich voordoen met slechts minimale variaties van het creatininegehalte in het serum , zelfs bij patiënten met unilaterale renale arteriële stenose.

Er zijn geen klinische studies beschikbaar over de toediening van TAZKO bij patiënten die onlangs een niertransplantatie hebben ondergaan.

- *Leverinsufficiëntie*

ACE-inhibitoren gaan zelden gepaard met een syndroom dat aanvankelijk gekenmerkt wordt door een cholestastische icterus die ontaardt in fulminante en (soms) dodelijke levernecrose. Het mechanisme van dit syndroom is onbekend. Patiënten die een behandeling met ACE-inhibitoren volgen en een icterus krijgen of bij wie een sterke toename van de leverenzymen optreedt, moeten de behandeling met ACE-inhibitoren stopzetten

en adequaat medisch gevolgd worden.
Patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie : Dezelfde dosissen dienen toegediend te worden zoals bij de respectievelijke monotherapieën.

- *Chirurgie/anesthesie*

Bij patiënten die een zware chirurgische ingreep ondergaan of bloeddrukverlagende anesthetica krijgen toegediend, kan er hypotensie optreden. Deze kan gecorrigeerd worden met een volume-expansie.

- *Aortastenose/hypertrofische cardiomyopathie*

ACE-inhibitoren moeten met voorzorg gebruikt worden in geval van een hemodynamisch belangrijke hindernis voor de intrede of de uittrede van de bloedstroom in het linkerventrikel (bijvoorbeeld stenose van de aorta- of mitralisklep, obstructieve cardiomyopathie). De initiële behandelingsfase vereist een bijzonder medisch toezicht.

- *Symptomatische hypotensie*

Bij enkele patiënten werd symptomatische hypotensie vastgesteld na inname van de eerste dosis, vooral bij patiënten met hartinsufficiëntie (al dan niet samengaand met nierinsufficiëntie) die behandeld worden met hoge dosissen lisdiuretica, bij hyponatremie of bij een verminderde nierfunctie. Vandaar dat bij dit type patiënten TAZKO pas mag worden voorgeschreven na een minutieuze evaluatie van de toestand en nadat de dosis van de afzonderlijk ingenomen actieve bestanddelen nauwkeurig bepaald is. TAZKO mag alleen voorgeschreven worden aan patiënten met een stabiele bloedcirculatie (zie rubriek 4.3). Bij hypertensiepatiënten zonder hart- en nierinsufficiëntie kan er hypotensie optreden, in het bijzonder bij vermindering van het bloedvolume te wijten aan een diuretica therapie, een zoutarm dieet, diarree of braken.

Patiënten die bijzonder gevoelig zijn voor een ongewenste en uitgesproken bloeddrukdaling (bv. bij coronaire of cerebrovasculaire insufficiëntie), dienen behandeld te worden met ramipril en felodipine in vrije combinatie. Indien er een bevredigende en stabiele beheersing van de bloeddruk verkregen wordt met dezelfde dosissen ramipril en felodipine als deze aanwezig in TAZKO, dan mag er overgeschakeld worden op deze combinatie. In sommige gevallen kan felodipine hypotensie met tachycardie veroorzaken, welke een bestaande angina pectoris kan verergeren.

- *Neutropenie / agranulocytose*

TAZKO kan agranulocytose en neutropenie veroorzaken. Deze ongewenste effecten traden ook op bij andere ACE-inhibitoren, zelden bij niet gecompliceerde gevallen, maar vaker bij patiënten met een zekere graad van nierinsufficiëntie, vooral wanneer deze gepaard gaat met een vasculaire collageenziekte (bv. systemische lupus erythematosus, sclerodermie) en bij behandelingen met immunosuppressiva. Bij patiënten met een vasculaire collageenziekte moet een controle van het aantal leukocyten overwogen worden, vooral indien de ziekte gepaard gaat met nierinsufficiëntie. De neutropenie en de agranulocytose zijn omkeerbaar na stopzetting van de behandeling met de ACE-inhibitor. Indien er tijdens de behandeling met TAZKO symptomen optreden zoals koorts, gezwollen lymfeklieren en/of keelontsteking, moet de behandelende arts geraadpleegd worden en moeten de leukocyten onmiddellijk gecontroleerd worden.

- *Hoest*

Tijdens een behandeling met ACE-inhibitoren kan een droge hoest optreden. Deze verdwijnt na stopzetting van de behandeling.

- *Gelijktijdige behandeling van ACE-inhibitoren en antidiabetica*

Een gelijktijdige behandeling van ACE-inhibitoren en antidiabetica (insuline en orale antidiabetica) kan het hypoglykemiërend effect verhogen, met risico op hypoglykemie. Dit effect is het sterkst bij de start van de behandeling en bij patiënten met nierinsufficiëntie.

- Felodipine wordt gemetaboliseerd door CYP3A4. Vandaar dat combinatie met geneesmiddelen die CYP3A4 sterk inhiberen of potentialiseren, moet worden vermeden. Om dezelfde reden moet gelijktijdige inname van pompelmoessap vermeden worden (zie rubriek 4.5).

- *Lithium*

Het is afgeraden om lithium te combineren met ACE-inhibitoren (zie rubriek 4.5.).

- *LDL-aferese*

De combinatie van ACE-inhibitoren en extracorporele behandelingen waarbij het bloed in contact komt met negatief geladen oppervlakken moet vermeden worden wegens risico op ernstige anafylactoïde reacties. Deze extracorporele behandelingen omvatten dialyse of hemofiltratie met sommige “high flux”-membranen (bv. polyacrylonitrile) en LDL-aferese met dextraansulfaat.

- *Desensibilisatietherapie*

Net als bij andere ACE-inhibitoren is er een verhoogde kans op anafylactische en anafylactoïde reacties op insectengif (bv. bijen- en wespengif); de reacties zijn tevens ernstiger van aard.

- *Zwangerschap*

Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een alternatieve anti-hypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap. Als zwangerschap wordt vastgesteld dient de behandeling met ACE-inhibitoren onmiddellijk gestaakt te worden, en moet, indien nodig begonnen worden met een alternatieve therapie (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

- *Etnische verschillen*

Net als bij andere ACE-inhibitoren is de hypotensieve werking van ramipril klaarblijkelijk minder uitgesproken bij patiënten van het zwarte ras dan bij andere patiënten. Dit verschijnsel hangt wellicht samen met een hogere prevalentie van een lage-reninestatus bij hypertensieve patiënten van het zwarte ras.

- *Kinderen, patiënten waarvan de creatinineklaring lager is dan 20 ml/minuut en patiënten onder dialyse*

Er bestaat geen klinische ervaring in deze patiëntengroep. TAZKO mag dus niet voorgeschreven worden aan deze patiënten.

- *Tandvleesverdikking*

Er is milde tandvleesverdikking met uitgesproken gingivitis/parodontitis gemeld bij patiënten die felodipine namen. De verdikking kan worden voorkomen of ongedaan gemaakt door een zorgvuldige mondhygiëne.

- *Lactose*

Dit product bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

- *Macrogolglycerol hydroxystearaat*

Dit geneesmiddel bevat macrogolglycerol hydroxystearaat (polyoxyl gehydrogeneerde ricinusolie). Kan maagkachten en diarree veroorzaken.

- *Natriumgehalte*

Dit geneesmiddel 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, 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 gecontraindiceerd zijn:
Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met sacubitril/valsartan is gecontraindiceerd vanwege het verhoogd risico op angio-oedeem (zie rubrieken 4.3 en 4.4). De behandeling met ramipril mag pas 36 uur na inname van de laatste dosis sabubutril/valsartan worden gestart. Sacubitril/valsartan mag pas 36 uur na het innemen van de laatste dosis Tazko worden gestart.

Niet-aanbevolen combinaties:
Felodipine is een substraat van CYP3A4. Geneesmiddelen die CYP3A4 induceren of inhiberen, beïnvloeden sterk de felodipineconcentraties in het plasma.

Geneesmiddelen die het felodipinemetabolisme verhogen door inductie van het cytochroom P450 3A4 zijn onder meer: carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital, rifampicine en het sint-janskruid (*Hypericum perforatum*). Gelijktijdige toediening van felodipine met carbamazepine, fenytoïne of fenobarbital vermindert de AUC met 93 % en de C_{max} met 82 %. Een gelijkaardig effect moet verwacht worden met sint-janskruid. Combinatie met CYP3A4-inductoren moet vermeden worden.

Krachtige inhibitoren van het cytochroom P450 3A4 zijn onder meer: azole-antimycotica, macrolide-antibiotica, telitromycine en HIV-protease-inhibitoren. Bij gelijktijdige toediening van felodipine met itraconazole verhoogt de C_{max} 8 keer en de AUC 6 keer.
Bij gelijktijdige toediening van felodipine en erytromycine verhogen de C_{max} en de AUC ongeveer 2,5 keer. De combinatie van felodipine met krachtige CYP3A4-inhibitoren moet dan ook vermeden worden.

Pompelmoessap inhibeert het cytochroom P450 3A4. Gelijktijdige toediening van felodipine en pompelmoessap verdubbelt ongeveer de C_{max} en de AUC van felodipine. De combinatie moet vermeden worden.

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik met:

- *Lithium*

ACE-inhibitoren verminderen de uitscheiding van lithium, wat tot lithiumtoxiciteit kan leiden. Het lithiumgehalte moet daarom regelmatig gecontroleerd worden.

- *Antihypertensiva en andere substanties die de bloeddruk kunnen verlagen* (bijvoorbeeld nitraten, antipsychotica, narcotica, anesthetica)

Er valt een potentialisering te verwachten van het antihypertensieve effect van TAZKO.

- *Allopurinol, immunosuppressiva, corticosteroïden, procaïnamide, cytostatica en andere substanties die de bloedformule kunnen wijzigen*

Het risico op hematologische reacties neemt toe.

- *Niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's)*

Een vermindering van het effect van ramipril is te verwachten. Bovendien kan een behandeling met ACE-inhibitoren in combinatie met deze geneesmiddelengroep het risico op een verslechtering van de nierfunctie en op een verhoging van het kaliumgehalte in het serum doen toenemen.

- *Vasopressieve sympathicomimetica*

Kunnen het antihypertensieve effect van TAZKO verminderen. Men zal dus de bloeddruk nauwlettend moeten in het oog houden.

- *Trimethoprim en in vaste dosiscombinatie met sulfamethoxazol (co-trimoxazol)*

Een verhoogde incidentie van hyperkaliëmie werd waargenomen bij patiënten die ACE remmers en trimethoprim en in vaste dosiscombinatie met sulfamethoxazol (co-trimoxazol) gebruikten.

- *mTOR-remmers of vildagliptine*

Een verhoogd risico op angio-oedeem is mogelijk bij patiënten die gelijktijdige medicatie zoals mTOR-remmers gebruiken (bijvoorbeeld temsirolimus, everolimus, sirolimus) of vildagliptine, Voorzichtigheid moet in acht worden genomen bij het starten van de therapie (zie rubriek 4.4).

- *Neprilysine (NEP)-remmers*

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

- *Sacubitril/valsartan*

Het gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met sacubitril/valsartan is gecontraindiceerd
vanwege het verhoogd risico op angio-oedeem.

- *Insulines, metformine en sulfonylurea*

Een gelijktijdige behandeling met ACE-remmers en met antidiabetica kan een uitgesproken hypoglykemiërend effect hebben met risico op hypoglykemie. Dit effect is het meest uitgesproken bij de start van de behandeling.

- *Theofylline*

Gelijktijdige toediening van felodipine en orale theofylline vermindert de opname van theofylline met ongeveer 20 %. Deze interactie heeft waarschijnlijk een gering klinisch belang.

- *Tacrolimus*

Felodipine kan de concentratie van tacrolimus verhogen. In geval van gelijktijdig gebruik moet de serumspiegel van tacrolimus opgevolgd worden en indien nodig moet de dosis van tacrolimus aangepast worden.

- *Geneesmiddelen die hyperkaliëmie veroorzaken*

Kaliumzouten, heparine, kaliumweerhoudende diuretica en andere werkzame stoffen die hyperkaliëmie veroorzaken (vb trimethoprim en in vaste dosiscombinatie met sulfamethoxazole, tacrolimus, ciclosporine). Hyperkaliëmie kan optreden, daarom is nauwlettende monitoring van het kaliumgehalte in het serum vereist (zie rubriek 4.4).

- *Zout*

Een verhoogde zoutinname kan het antihypertensieve effect van TAZKO verminderen.

- *Alcohol*

Er treedt een verhoogde vasodilatatie op. Het antihypertensieve effect van TAZKO kan toenemen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
TAZKO is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3.).
Calciumantagonisten kunnen de baarmoedercontracties tijdens de weeën inhiberen. Het is niet met zekerheid bewezen of de bevalling langer duurt bij een voldragen zwangerschap.
Indien de moeder aan hypotensie lijdt en de doorbloeding van de baarmoeder verminderd is door herverdeling van de bloedstroom als gevolg van perifere vasodilatatie, kan er gevaar bestaan voor foetale hypoxie. Bij dierenproeven hadden calciumantagonisten embryotoxische en/of teratogene effecten veroorzaakt, in het bijzonder misvormingen van het distale skelet bij verschillende diersoorten.
Bij de mens werden geen geschikte en goed gecontroleerde studies uitgevoerd met ramipril. ACE-inhibitoren gaan door de placenta en kunnen foetale en neonatale mortaliteit en morbiditeit veroorzaken wanneer ze toegediend worden aan zwangere vrouwen.

Als zwangerschap wordt vastgesteld dient de behandeling met ACE-inhibitoren onmiddellijk gestaakt te worden, en moet, indien nodig, begonnen worden met een alternatieve therapie.

Blootstelling aan ACE-inhibitoren / angiotensine-2-receptor antagonisten (AIIRA) gedurende het tweede en derde trimester kan foetale toxiciteit (verslechterde nierfunctie, oligohydramnie, achterstand in schedelverharding) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) induceren (zie eveneens rubriek 5.3).
Als blootstelling vanaf het tweede trimester van de zwangerschap heeft plaatsgevonden, wordt een echoscopie van de nierfunctie en de schedel aanbevolen. Pasgeborenen van wie de moeder ACE-inhibitoren heeft gebruikt, dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden op hypotensie, oligurie en hyperkaliëmie (zie eveneens rubrieken 4.3 en 4.4).

Borstvoeding
Bij dieren wordt ramipril uitgescheiden in de moedermelk; het is niet bekend of dit ook het geval is bij mensen. Felodipine komt in de menselijke moedermelk terecht.
Vrouwen mogen geen borstvoeding geven gedurende een behandeling met TAZKO (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid:
Er zijn geen gegevens beschikbaar omtrent mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid bij patiënten (zie rubriek 5.3).

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

Sommige ongewenste effecten (bijvoorbeeld: sommige symptomen van een verlaagde bloeddruk, zoals vertigo) kunnen gepaard gaan met een verminderd concentratie- en reactievermogen. Dat kan riskant zijn in omstandigheden waarin die vermogens primordiaal zijn (bv.: bij het besturen van een voertuig of het bedienen van machines).

4.8 Bijwerkingen

De frequenties gebruikt in de tabellen van deze rubriek zijn de volgende : zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (> 1/1000, < 1/100), zelden (> 1/10000, < 1/1000) en zeer zelden (< 1/10000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tijdens een behandeling met *felodipine* kunnen de volgende ongewenste effecten optreden:

Frequentie/ Orgaan-systeem	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden
Immuunsysteem-aandoeningen					Overgevoeligheids-reacties
Voedings- en stofwisselingsstoornissen					Hyperglykemie
Psychische stoornissen				Impotentie/ seksuele dysfunctie	
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn	Duizeligheid, paresthesie	Syncope	
Hartaandoeningen			Tachycardie, palpitaties		
Bloedvataandoeningen		Blozen (flush),	Hypotensie		Leukocytoclastische vasculitis
Maagdarmstelsel-aandoeningen			Nausea, buikpijn	Braken	Tandvleeshyper-plasie, gingivitis
Lever- en galaandoeningen					Verhoogde leverenzymen
Huid- en onderhuidaandoeningen			Rash, pruritus	Urticaria	Fotosensibiliteits-reacties, angio-oedeem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen				Artralgia, myalgia	
Nier- en urinewegaandoeningen					Pollakisurie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	perifeer oedeem		Vermoeidheid		Koorts

Tijdens een behandeling met *ramipril* kunnen de volgende ongewenste effecten optreden:

Frequentie/ Orgaan-systeem	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen		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
Immuunsysteem-aandoeningen					Anafylactische of anafylactoïde reacties, toename van antinucleaire antilichamen

Voedings- en stofwisselings-stoornissen	Stijging van het bloed-kaliumgehalte	Anorexie, verminderde eetlust			Daling van het bloednatrium-gehalte
Psychische stoornissen		Depressieve stemming, angst, zenuwachtig-heid, rusteloosheid, slaap-stoornissen waaronder somnolentie,	Verwarde toestand		Concentratie-stoornissen
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn, duizeligheid	Vertigo, paresthesie, ageusie, dysgeusie,	Tremor, evenwichts-stoornissen		Cerebrale ischemie waaronder ischemisch CVA en TIA (transient ischaemic attack), verstoorde psychomotorische vaardigheden, brandend gevoel, parosmie
Oogaandoeningen		Gezichts-stoornissen met inbegrip van wazig zicht	Conjunctivitis		
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Gehoor-stoornissen, tinnitus		
Hartaandoeningen		Myocardische ischemie met inbegrip van angina pectoris of myocard-infarct, tachycardie, aritmie, palpitaties, perifeer oedeem			
Bloedvat-aandoeningen	Hypotensie, orthostatische bloeddruk verlaagd, syncope	Blozen	Vasculaire stenose, hypoperfusie, vasculitis		Fenomeen van Raynaud
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Niet-productieve prikkelhoest, bronchitis, sinusitis, dyspneu	Broncho-spasmen waaronder verergering van astma, neuscongestie			
Maagdarmstelsel-aandoeningen	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

Lever- en galaandoeningen		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)
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Rash in het bijzonder maculo-papulaire rash	Angio-oedeem: zeer uitzonderlijk, kan de luchtweg-obstructie als gevolg van angio-oedeem een fatale afloop hebben; pruritus, hyperhidrosis	Exfoliatieve dermatitis, urticaria, onycholysis,	Foto-sensibiliteits-reactie	Toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnson syndroom, erythema multiforme, pemphigus, verergering van psoriasis, psoriasiforme dermatitis, pemfigoïd of lichenoïd exantheem of enantheem, alopecia
Skeletspierstelsel- en bindweefsel aandoeningen	Spierspasmen, myalgie	Artralgie			
Endocriene aandoeningen					syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)
Nier- en urineweg-aandoeningen		Nierfunctie-stoornissen met inbegrip van acute nier-insufficiëntie, toegenomen urine-excretie, verergering van vooraf bestaande proteïnurie, gestegen uremie, gestegen creatininemie			
Voortplantings-stelsel- en borst-aandoeningen		Voorbijgaande erectiele impotentie, verminderde libido			Gynaecomastie
Algemene aandoeningen en toedienings-plaatsstoornissen	Borstpijn, vermoeidheid	Pyrexie	Asthenie		

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:
België: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten: www.fagg.be – Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be – E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen:
Overdosering kan overmatige perifere vasodilatatie veroorzaken met uitgesproken hypotensie, bradycardie, shock, een verstoorde elektrolytenbalans en nierinsufficiëntie.

Behandeling:
Er moet een primaire detoxicatie uitgevoerd worden, bijvoorbeeld door een maagspoeling, toediening van adsorbentia en/of natriumsulfaat (zo mogelijk gedurende de eerste 30 minuten).
Bij hypotensie kan toediening van een alfa1-adrenerg sympathicomimeticum en angiotensine II overwogen worden, naast een volumecorrectie en zoutsubstitutie.
Bradycardie en hevige vagale reacties moeten behandeld worden met atropine.

Er is nog geen ervaring betreffende de doeltreffendheid van een geforceerde diurese, vermindering van de urinaire pH, hemofiltratie of dialyse om de eliminatie van ramipril en ramiprilaat te bespoedigen.
Indien ondanks alles dialyse of hemofiltratie overwogen wordt, zijn de “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik” van toepassing.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antihypertensiva, ATC-code : C09B B05.

De calciumantagonist - felodipine - en de ACE-inhibitor - ramipril - verlagen allebei de bloeddruk door de perifere bloedvaten te doen uitzetten.
De calciumantagonist verwijdt het arteriële vaatbed, de ACE-inhibitor zowel het arteriële als het veneuze vaatbed. De vasodilatatie en bijgevolg de bloeddrukverlaging kunnen tot een activering van het sympathische zenuwstelsel en het renine-angiotensinesysteem leiden. De inhibitie van het ACE leidt tot een daling van het angiotensine II in het plasma.
Het antihypertensieve effect van één enkele dosis TAZKO 5 mg/5 mg treedt op na 1 à 2 u. Het maximale antihypertensieve effect wordt bereikt na 2 à 4 weken en blijft behouden bij langetermijnbehandelingen. De bloeddrukverlaging houdt aan tijdens het 24-uursinterval tussen 2 dosissen.
Er zijn geen morbiditeits- en mortaliteitsgegevens beschikbaar.

Felodipine is een vasculaire en selectieve calciumantagonist. Het verlaagt de arteriële bloeddruk door de perifere vaatweerstand te verminderen via een rechtstreekse ontspannende werking op de gladde vaatspieren.
Door zijn selectiviteit voor de gladde spieren in de arteriolen heeft felodipine in therapeutische dosissen geen rechtstreeks effect op de samentrekbaarheid van het hart of de hartgeleiding. Felodipine vermindert de weerstand van de niervaten, maar heeft geen invloed op de normale glomerulaire filtratiesnelheid.
Bij patiënten met verminderde nierwerking kan de glomerulaire filtratiesnelheid stijgen. Felodipine heeft een licht natriuretisch en diuretisch effect en veroorzaakt normaal gezien geen vochtretentie.

Ramipril is een prodrug die gehydrolyseerd wordt tot ramiprilaat, een actieve metaboliet en een krachtige, langwerkende ACE-inhibitor (inhibitor van het angiotensine-conversie-enzym).
Het angiotensine-conversie-enzym (ACE) katalyseert de conversie van angiotensine I naar het vaatvernauwende bestanddeel angiotensine II in het plasma en de weefsels. Het katalyseert ook de afbraak van bradykinine, een vasodilaterende substantie. Het vasodilaterende effect van de ACE-inhibitoren verlaagt de bloeddruk bij de voor- en de nabelasting. Aangezien angiotensine II ook de afgifte van aldosteron stimuleert, vermindert ramiprilaat de afscheiding van aldosteron.
Ramipril vermindert de perifere vaatweerstand zonder de bloeddoorstroming in de nieren of de glomerulaire filtratiesnelheid aanzienlijk te wijzigen.
Bij hypertensievepatiënten leidt ramipril tot een verlaging van de bloeddruk in rechtstaande en achteroverliggende houding, zonder compenserende stijging van de hartfrequentie.

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)
In twee grote, gerandomiseerde, gecontroleerde trials (ONTARGET - ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial en VA NEPHRON-D - The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) is het gebruik van de combinatie van een ACE-remmer met een angiotensine II-receptorantagonist onderzocht.
ONTARGET was een studie bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculair of cerebrovasculair lijden, of diabetes mellitus type 2 in combinatie met tekenen van eind-orgaanschade. 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.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Algemene eigenschappen van de actieve bestanddelen:

felodipine in een formule met verlengde afgifte
De biologische beschikbaarheid bedraagt ongeveer 15 % en wordt niet beïnvloed door gelijktijdige voedselinname. De plasmapiek wordt bereikt na 3 à 5 u. De binding aan de plasma-eiwitten ligt boven de 99 %. Het distributievolume bij evenwicht bedraagt 10 l/kg. De eliminatiehalfwaardetijd van felodipine bedraagt ongeveer 25 u., en het evenwicht wordt bereikt na 5 dagen. Er is geen accumulatierisico tijdens langetermijnbehandelingen. De gemiddelde klaring bedraagt 1.200 ml/min. Bij ouderen leidt een verminderde klaring tot hogere plasmafelodipineconcentraties. Leeftijd vormt echter maar een gedeeltelijke verklaring voor interindividuele schommelingen van de plasmaconcentraties. Felodipine wordt gemetaboliseerd in de lever, en geen enkele van de bekende metabolieten heeft vasodilaterende eigenschappen. Ongeveer 70 % van de toegediende dosis wordt in de urine uitgescheiden in de vorm van metabolieten, terwijl 10 % in de feces terechtkomt. Minder dan 0,5 % van de dosis wordt in ongewijzigde vorm uitgescheiden in de urine. Een verminderde nierfunctie heeft geen invloed op de plasmaconcentratie van felodipine.

Ramipril
De farmacokinetische parameters van ramiprilaat worden berekend na intraveneuze toediening van ramipril. Ramipril wordt gemetaboliseerd in de lever, en in tegenstelling tot de actieve metaboliet ramiprilaat zijn de andere geïdentificeerde metabolieten farmacologisch inactief. De vorming van actief ramiprilaat kan bij aantasting van de leverfunctie verminderd zijn. De metabolieten worden hoofdzakelijk uitgescheiden langs de nieren. De biologische beschikbaarheid van ramiprilaat bedraagt ongeveer 28 % na orale toediening van ramipril. Na intraveneuze toediening van 2,5 mg ramipril wordt ongeveer 53 % van de dosis omgezet in ramiprilaat. De plasmapiek wordt bereikt na 2 à 4 u. De absorptie en de biologische beschikbaarheid worden niet beïnvloed door gelijktijdige voedselinname. De binding van ramiprilaat aan de plasma-eiwitten bedraagt ongeveer 55 %. Het distributievolume wordt geschat op ongeveer 500 liter. De reële halfwaardetijd na herhaalde dagelijkse toediening van 5 à 10 mg bedraagt 13 à 17 u. Het evenwicht wordt bereikt na ongeveer 4 dagen. De renale klaring bedraagt 70 à 100 ml/min., de totale klaring ongeveer 380 ml/min. Een aantasting van de nierfunctie vertraagt de eliminatie van ramiprilaat en vermindert de uitscheiding ervan in de urine.

Eigenschappen van het combinatieproduct:

Bij TAZKO 5 mg/5 mg blijft het farmacokinetische profiel van ramipril, ramiprilaat en felodipine grotendeels ongewijzigd in vergelijking met de felodipinetabletten met vertraagde afgifte en de ramipriltabletten. Felodipine heeft geen invloed op de ACE inhibitie door ramiprilaat. De tabletten met vaste combinatie worden dan ook beschouwd als bio-equivalent aan de vrije combinatie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteitsstudies met herhaalde dosissen van de combinatie bij ratten en apen hebben geen synergisch effect aan het licht gebracht. De niet klinische gegevens van felodipine en ramipril wijzen niet op bijzondere risico's voor de mens. Dat blijkt uit de conventionele genotoxiciteitsstudies en studies naar het kankerverwekkend potentieel.

Toxiciteit voor de voortplantingsfunctie:

Felodipine
Bij studies naar de vruchtbaarheid en de voortplantingssnelheid bij ratten is een verlengde baringstijd vastgesteld als gevolg van moeilijke weeën, en een verhoging van de foetale en vroege postnatale mortaliteit. Bij tests naar de reproductieve toxiciteit bij konijnen zijn een dosisafhankelijke en reversibele vergroting van de borstklieren van de ouders en vingerafwijkingen bij de foetus vastgesteld.

Ramipril
Uit studies bij ratten, konijnen en apen is geen enkele teratogene eigenschap gebleken. Dagelijkse dosissen die werden toegediend aan ratten tijdens de zwangerschap en de zoogtijd, veroorzaakten bij de jongen een onomkeerbare uitzetting van het nierbekken.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

microkristallijn cellulose
hyprolose
hypromellose
ijzeroxides (E172)
watervrij lactose
macrogol 6000
macrogolglycerol hydroxystearaat
maïszetmeel
paraffine
propylgallaat
natriumaluminiumsilicaat
natriumstearylfumaraat
titaniumdioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC blisterverpakking : 10, 14, 15, 21, 28, 30, 50, 98 en 100 tabletten.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten

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

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
1831 Diegem
België
Tel.: 02/710 54 00
e-mail: info.belgium@sanofi.com

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE195921

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:19/09/1997
Datum van laatste verlenging: 19/09/2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring: 08/2024