Tritazide 5 mg/25 mg

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tritazide 5 mg/25 mg tabletten

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 5 mg ramipril en 25 mg hydrochlorothiazide.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Tritazide 5 mg/25 mg tabletten zijn witte tot nagenoeg witte, langwerpige tabletten met afmetingen van 10 x 5,6 mm met een breukstreep.
Aan beide zijden van de tablet staan de letters “HNW” en het bedrijfslogo ingegraveerd.
De tablet kan verdeeld worden in gelijke doses.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van hypertensie.
Deze vaste dosis combinatie is aangewezen bij patiënten waarbij de bloeddruk onvoldoende onder controle is met ramipril alleen of hydrochlorothiazide alleen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Het wordt aanbevolen om Tritazide in te nemen eenmaal daags, op hetzelfde tijdstip van de dag, gewoonlijk 's morgens.
Tritazide kan ingenomen worden voor, met of na de maaltijden, omdat de inname van voedsel geen invloed heeft op de biobeschikbaarheid (zie rubriek 5.2).
Tritazide moet ingeslikt worden met vloeistof. Het mag niet gekauwd of geplet worden.

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

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

Bijzondere populaties

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

Indien het niet mogelijk is om te stoppen, wordt aanbevolen om de behandeling te starten met de kleinst mogelijke dosis ramipril (1,25 mg daags) in een vrije combinatie. Het is aangeraden om nadien over te schakelen naar een initiële dagelijkse dosis van maximaal 2,5 mg ramipril/12,5 mg hydrochlorothiazide.

Patiënten met nierfunctiestoornissen
Tritazide is gecontra-indiceerd bij ernstige nierfunctiestoornissen omwille van de hydrochlorothiazide component (creatinineklaring < 30 ml/min) (zie rubriek 4.3).
Patiënten met een verstoorde nierfunctie kunnen lagere doseringen van Tritazide nodig hebben. Patiënten met een creatinineklaring tussen 30 en 60 ml/min mogen alleen behandeld worden met de laagste vaste dosis combinatie van ramipril en hydrochlorothiazide na toediening van ramipril alleen. De maximale toegestane doseringen zijn 5 mg ramipril en 25 mg hydrochlorothiazide per dag.

Patiënten met leverinsufficiëntie
Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie mag de behandeling met Tritazide alleen onder strikt medisch toezicht worden opgestart en de maximale dagdosissen zijn 2.5 mg ramipril en 12.5 mg hydrochlorothiazide.
Tritazide is gecontraïndiceerd bij ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

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

Pediatrische populatie
Tritazide wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar vanwege onvoldoende gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een andere ACE-remmer (Angiotensine-Conversie-Enzym remmer), andere thiazide diuretica, sulfonamide-derivaten of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Voorgeschiedenis van angio-oedeem (hereditaire, idiopatische of te wijten aan een vorig angio-oedeem met ACE-remmers of AIIRAs).
- Gelijktijdig gebruik met sacubitril/valsartan therapie (zie rubrieken 4.4 en 4.5).
- Extracorporale behandelingen die leiden tot contact van bloed met negatief geladen oppervlakken (zie rubriek 4.5)
- Belangrijke bilaterale arteria renalis stenose of stenose van de arteria renalis van één enkele functionerende nier.
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6)
- Lactatie (zie rubriek 4.6)
- Ernstige nierinsufficiëntie met een creatinineklaring lager dan 30 ml/min bij niet gedialyseerde patiënten
- Klinisch relevante elektrolytenstoornissen die kunnen verergeren na behandeling met Tritazide (zie rubriek 4.4)
- Ernstige leverinsufficiëntie
- Hepatische encephalopathie
- Het gelijktijdig gebruik van Tritazide 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

Bijzondere populaties

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

- *Patiënten met een bijzonder risico op hypotensie*

- Patiënten met een sterk geactiveerd renine-angiotensine-aldosteron systeem
Patiënten met een sterk geactiveerd renine-angiotensine-aldosteron systeem hebben een risico op een acute uitgesproken bloeddrukdaling en een verslechtering van de nierfunctie als gevolg van de ACE-remming, in het bijzonder als een ACE-remmer of een gelijktijdig toegediend diureticum voor de eerste maal wordt toegediend of bij de eerste dosisverhoging.
Een significante activering van het renine-angiotensine-aldosteron systeem is te verwachten en medisch toezicht met inbegrip van bloeddrukcontrole is noodzakelijk, bijvoorbeeld bij:
- patiënten met ernstige hypertensie
- patiënten met gedecompenseerde congestieve hartinsufficiëntie
- patiënten met hemodynamisch relevante instroom- of uitstroombelemmering van het 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 dehydratatie, hypovolemie of zouttekort te corrigeren voordat de behandeling wordt opgestart (bij patiënten met hartinsufficiëntie echter, moeten deze corrigerende maatregelen zorgvuldig afgewogen worden tegen het risico van volume overbelasting).

- Patiënten met risico op cardiale of cerebrale ischemie in geval van acute hypotensie
De initiële behandelingsfase vereist bijzonder medisch toezicht.

- *Primair hyperaldosteronisme*

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

- *Ouderen*

Zie rubriek 4.2

- *Patiënten met leverziekten*

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

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

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

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

Elektrolytenstoornissen
Zoals bij elke patiënt die diuretica krijgt, moeten de serumelektrolyten regelmatig, op gepaste tijdstippen, worden gecontroleerd. Thiaziden, waaronder hydrochlorothiazide, kunnen vocht- of elektrolytenstoornissen veroorzaken (hypokaliëmie, hyponatriëmie en hypochloremische alkalose). Alarmtekens van vocht- of elektrolytenstoornissen of dehydratatie zijn een droge mond, dorst, zwakte, lethargie, sufheid, rusteloosheid, spierpijn of spierkrampen, spiervermoeidheid, hypotensie, oligurie, aritmieën, tachycardie en gastro-intestinale stoornissen zoals misselijkheid of braken. Hoewel hypokaliëmie zich kan ontwikkelen bij het gebruik van thiazide diuretica, kan een gelijktijdige behandeling met ramipril de diuretica-geïnduceerde hypokaliëmie verminderen. Het risico op hypokaliëmie is het grootst bij patiënten met levercirrose, bij patiënten die snelle diurese ondervinden, bij patiënten die inadequate elektrolyten krijgen en bij patiënten die een gelijktijdige behandeling met corticosteroïden of ACTH krijgen (zie rubriek 4.5). De eerste metingen van de plasmakaliumspiegels moeten uitgevoerd worden tijdens de eerste week volgend op de start van de behandeling. Indien lage kaliumspiegels worden gedetecteerd, is een correctie noodzakelijk. Dilutie hyponatriëmie kan optreden. De verlaging van de natriumspiegels kunnen in het begin asymptomatisch zijn en een regelmatige controle is bijgevolg noodzakelijk. De controle moet frequenter gebeuren bij bejaarde patiënten en cirrhotische patiënten. Er werd aangetoond dat thiaziden de urinaire excretie van magnesium verhogen, wat kan leiden tot hypomagnesiëmie.

Monitoring van de elektrolyten: hyperkaliëmie

Hyperkaliëmie werd waargenomen bij sommige patiënten die behandeld werden met ACE-remmers waaronder Tritazide. Patiënten met risico op de ontwikkeling van hyperkaliëmie omvatten die 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).

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.

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

Hypercalcemie
Hydrochlorothiazide stimuleert de renale reabsorptie van calcium en kan hypercalcemie veroorzaken. Het kan interfereren met een test voor de bijschildklierfunctie.

Angio-oedeem
Angio-oedeem werd gerapporteerd bij patiënten die behandeld werden met ACE-remmers waaronder ramipril (zie rubriek 4.8). Dit risico op angio-oedeem (bijv. zwelling van de luchtwegen of tong, met of zonder ademhalingsstoornissen) kan verhoogd zijn bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen nemen die angio-oedeem kunnen uitlokken zoals mTOR (mammalian Target Of Rapamycin) remmers (vb. temsirolimus, everolimus, sirolimus), vildagliptin of neprilysine (NEP)-remmers (zoals racecadotril). Het gelijktijdig gebruik van ramipril met sacubitril/valsartan is gecontraindiceerd vanwege het verhoogd risico op angio-oedeem (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

In geval van angio-oedeem moet de behandeling met Tritazide 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 Tritazide (zie rubriek 4.8). Deze patiënten consulteerden met buikpijn (met of zonder misselijkheid of braken) hun arts. De intestinale angio-oedeem symptomen verdwenen na het stopzetten van de ACE-remmer.

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

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

Neutropenie/agranulocytose
Neutropenie/agranulocytose werden zelden waargenomen en beenmergsuppressie werd ook gerapporteerd. Het is aanbevolen om het aantal witte bloedcellen te controleren om een mogelijke leukopenie te kunnen opsporen. Een frequentere controle wordt aangeraden in de beginfase van de behandeling en bij patiënten met nierfunctiestoornissen, patiënten met een gelijktijdige collageenziekte (bijv. lupus erythematodes 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).

Choroïdale effusie, acute myopie en geslotenkamerhoekglaucoom
Hydrochlorothiazide, een sulfonamide, kan een idiosyncratische reactie veroorzaken, wat leidt tot choroïdale effusie met gezichtsvelddefect, acute, voorbijgaande myopie en acuut geslotenkamerhoek-glaucoom. Symptomen, waaronder acuut optreden van verminderde gezichtsscherpte of oogpijn treden meestal op binnen uren of weken na starten met het geneesmiddel. Onbehandeld acuut geslotenkamerhoekglaucoom kan leiden tot permanent verlies van het gezichtsvermogen. De primaire behandeling is het zo snel mogelijk stoppen met innemen van hydrochlorothiazide. Overweging van directe medicamenteuze of operatieve behandelingen kan nodig zijn als de intraoculaire druk niet onder controle te brengen is. Risicofactoren voor het ontwikkelen van acuut geslotenkamerhoek-glaucoom kunnen een voorgeschiedenis van sulfonamide- of penicillineallergie zijn.

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

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

Metabole en endocriene effecten
Een behandeling met thiaziden kan de glucosetolerantie verstoren. Bij diabetici kunnen dosisaanpassingen van insuline of van de orale hypoglycemiërende middelen vereist zijn. Latente diabetes mellitus kan manifest worden tijdens een behandeling met thiaziden.
Stijgingen van de cholesterol- en triglyceridenspiegels werden in verband gebracht met een behandeling met thiazide diuretica.
Hyperuricemie kan optreden of manifeste jicht kan versneld zijn bij sommige patiënten die een behandeling met thiazide diuretica krijgen.

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

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

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

Niet-melanome huidkanker
Er is een verhoogd risico op niet-melanome huidkanker (NMSC) [basaalcelcarcinoom (BCC) en plaveiselcelcarcinoom (SCC)] bij blootstelling aan een toenemende cumulatieve dosis hydrochloorthiazide (HCTZ) waargenomen bij twee epidemiologische onderzoeken op basis van het Deense Nationaal Kankerregister. De fotosensibiliserende werking van HCTZ zou kunnen werken als een mogelijk mechanisme voor NMSC.
Patiënten die HCTZ innemen moeten worden geïnformeerd over het risico op NMSC en moet worden geadviseerd hun huid regelmatig te controleren op nieuwe laesies en verdachte huidlaesies onmiddellijk te melden. Er dienen mogelijke preventieve maatregelen zoals beperkte blootstelling aan zonlicht en uv-stralen en, in het geval van blootstelling, afdoende bescherming aan de patiënten te worden aanbevolen om het risico op huidkanker tot een minimum te beperken. Verdachte huidlaesies moeten onmiddellijk worden onderzocht, mogelijk met inbegrip van histologisch onderzoek van biopsieën. Het gebruik van HCTZ bij patiënten die eerder NMSC hebben gehad moet mogelijk ook worden heroverwogen (zie ook rubriek 4.8).

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 Tritazide 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 lipoprotein) aferese met dextraansulfaat omwille van 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 en in vaste dosiscombinatie met sulfamethoxazole, 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 (epinefrine) die het antihypertensief effect van ramipril kunnen verminderen: Een controle van de bloeddruk is aanbevolen.
Bovendien kunnen de effecten van vasopressieve sympathicomimetica verzwakt worden door hydrochlorothiazide.

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

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

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

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

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

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

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

Methyldopa: Hemolyse mogelijk.

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

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

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

Carbamazepine: risico op hyponatriëmie omwille van het additief effect met hydrochlorothiazide.

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

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

Kinine : hydrochlorothiazide vermindert de excretie van kinine.

Heparine: een verhoging van het kaliumgehalte in het serum is mogelijk.

mTOR remmers of vildagliptin: een verhoogd risico op angio-oedeem is mogelijk bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen zoals mTOR remmers gebruiken (vb. temsirolimus, everolimus, sirolimus) of vildagliptin. Voorzichtigheid moet in acht worden genomen bij het starten van de therapie (zie rubriek 4.4).

Neprilysine (NEP)-remmers:
Een verhoogd risico werd gerapporteerd bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en NEP-remmers (zoals racecadotril) (zie rubriek 4.4).

Sacubitril/valsartan:
Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met sacubitril/valsartan is gecontraindiceerd vanwege het verhoogd risico op angio-oedeem.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Tritazide is niet aanbevolen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4) en is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3).
Er kunnen geen duidelijke conclusies getrokken worden uit resultaten van epidemiologisch onderzoek naar het risico van teratogene effecten als gevolg van blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap; een kleine toename in het risico kan echter niet worden uitgesloten. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een alternatieve antihypertensie therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap, tenzij het voortzetten van de ACE-remmer therapie noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld, dient onmiddellijk de behandeling met ACE-remmers gestaakt te worden, en moet, indien nodig, begonnen worden met een alternatieve therapie. Het is bekend dat blootstelling aan ACE remmers/Angiotensine II Receptor Antagonist (AIIRA) gedurende het tweede en derde trimester foetale toxiciteit (verslechterde nierfunctie, oligohydramnie, achterstand in schedelverharding) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) kan induceren (zie ook rubriek 5.3). Als blootstelling vanaf het tweede trimester van de zwangerschap heeft plaatsgevonden, wordt een echoscopie van de nierfunctie en de schedel aanbevolen. Pasgeborenen van wie de moeder een ACE-remmer heeft gebruikt, dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden op hypotensie, oligurie en hyperkaliëmie (zie ook rubrieken 4.3 en 4.4).

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

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

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

Sommige ongewenste effecten (bijv. symptomen van een bloeddrukdaling zoals duizeligheid) kunnen het concentratie- en reactievermogen van de patiënt verstoren, en vormen daarom een risico in situaties waarin deze vaardigheden van cruciaal belang zijn (bijv. besturen van een voertuig of machines). Dit kan voornamelijk optreden in het begin van de behandeling, of bij de overschakeling van andere preparaten. Na de eerste dosis of bij latere dosisverhogingen is het gedurende enkele uren niet aanbevolen om een voertuig te besturen of machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

Overzicht van de bijwerkingen in tabelvorm

De frequentie van ongewenste reacties wordt gedefinieerd volgens de volgende conventie:
Zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100 tot < 1/10); soms (≥ 1/1000 tot < 1/100); zelden (≥ 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	Zeer zelden	Niet bekend
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecifieerd (inclusief cysten en poliepen)				Niet-melanome huidkanker* (basaalcel-carcinoom en plaveiselcel-carcinoom) *Niet-melanome huidkanker: op basis van beschikbare gegevens van epidemiologische onderzoeken werd een cumulatief dosisafhankelijk verband tussen HCTZ en NMSC waargenomen (zie ook rubriek 4.4 en 5.1).
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Daling van het aantal witte bloedcellen, daling van het aantal rode bloedcellen, daling van hemoglobine, hemolytische anemie, daling van het aantal bloedplaatjes		Beenmerginsuf-ficiëntie, neutropenie met inbegrip van agranulocytose, pancytopenie, eosinofilie Hemoconcentratie in het kader van vochttekort
Immuunsysteemaandoeningen				Anafylactische of anafylactoïde reacties op ramipril of anafylactische reactie op hydrochloro-thiazide, toename van antinucleaire antilichamen

Endocriene aandoeningen				Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Inadequate controle van diabetes mellitus, verminderde glucosetolerantie, gestegen glycemie, gestegen uricemie, verergering van jicht, gestegen cholesterol- en/of triglyceriden-spiegels te wijten aan hydrochlorothiazide	Anorexie, verminderde eetlust Daling van het bloedkaliumgehalte, dorst te wijten aan hydrochlorothiazide	Stijging van het bloed-natrium-gehalte	Daling van het bloednatrium-gehalte Glycosurie, metabole alkalose, hypochloremie, hypomagnesiëmie, hypercalcemie, dehydratatie te wijten aan hydrochloro-thiazide
Psychische stoornissen		Depressieve stemming, apathie, angst, zenuwachtigheid, slaapstoornissen waaronder somnolentie		Verwarde toestand, rusteloosheid, concentratiestoor-nissen
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn, duizeligheid	Vertigo, paresthesie, tremor, evenwichtsstoornis, brandend gevoel, dysgeusie, ageusie		Cerebrale ischemie met inbegrip van ischemisch CVA en TIA (transient ischaemic attack), verstoorde psychomotorische vaardigheden, parosmie
Oogaandoeningen		Gezichtsstoornissen met inbegrip van wazig zicht, conjunctivitis		Xanthopsie, verminderde traansecretie te wijten aan hydro-chlorothiazide, choroïdale effusie, secundair acuut geslotenkamer-hoekglaucoom en/of acute myopie door hydrochloro-thiazide.
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Tinnitus		Gehoorstoornissen
Hartaandoeningen		Myocardischemie met inbegrip van angina pectoris, tachycardie, aritmie, palpitaties, perifeer oedeem		Myocardinfarct
Bloedvataandoeningen		Hypotensie, verlaagde orthostatische bloeddruk, syncope, flushing		Trombose in het kader van ernstig vochttekort, vasculaire stenose, hypoperfusie, fenomeen van Raynaud, vasculitis
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Niet-productieve prikkelhoest, bronchitis	Sinusitis, dyspneu, neuscongestie	"Acute respiratory distress"-syndroom (ARDS) (zie rubriek 4.4)	Bronchospasme met inbegrip van verergering van astma Allergische alveolitis, niet cardiogeen longoedeem te wijten aan hydrochloro-thiazide

Maagdarmstelselaandoeningen		Gastro-intestinale inflammatie, digestieve stoornissen, maaglast, dyspepsie, gastritis, misselijkheid, constipatie Gingivitis te wijten aan hydrochlorothiazide	Braken, afteuze stomatitis, glossitis, diarree, pijn in bovenbuik, droge mond	Pancreatitis (er werden zeer uitzonderlijk gevallen met een fatale afloop gerapporteerd met ACE-remmers), gestegen pancreasenzymen, angio-oedeem van de dunne darm Sialoadenitis te wijten aan hydrochloro-thiazide
Lever- en galaandoeningen		Cholestatische of cytolytische hepatitis (een fatale afloop was zeer uitzonderlijk), gestegen leverenzymen en/of geconjugeerd bilirubine Cholecystitis calculosa te wijten aan hydrochlorothiazide		Acute leverinsufficiëntie, cholestatische icterus, hepatocellulaire letsels
Huid- en onderhuidaandoeningen		Angio-oedeem: zeer uitzonderlijk, kan de luchtwegobstructie als gevolg van angio-oedeem een fatale afloop hebben; psoriasiforme dermatitis, hyperhidrosis, rash, in het bijzonder maculo-papulaire rash, pruritus, alopecia		Toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnson syndroom, erythema multiforme, pemphigus, verergering van psoriasis, exfoliatieve dermatitis, fotosensibiliteits-reactie, onycholysis, pemfigoïd of lichenoïd exantheem of enantheem, urticaria Systemische lupus erythematodes te wijten aan hydrochloro-thiazide
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Myalgie		Artralgie, spierspasmen Spierzwakte, musculoskeletale stijfheid, tetanie te wijten aan hydrochloro-thiazide
Nier- en urinewegaandoeningen		Nierfunctiestoornissen met inbegrip van acute nierinsufficiëntie, toegenomen urine-excretie, gestegen uremie, gestegen creatininemie		Verergering van vooraf bestaande proteïnurie Interstitiële nefritis te wijten aan Hydrochloro-thiazide
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Voorbijgaande erectiele impotentie		Verminderde libido, gynaecomastie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid, asthenie	Borstpijn, pyrexie		

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: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten – Afdeling Vigilantie – Postbus 97 –1000 Brussel Madou – Website: www.eenbijwerkingmelden.be – e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Symptomen
Symptomen die geassocieerd zijn met overdosering van ACE-remmers kunnen een overdreven perifere vasodilatatie (met uitgesproken hypotensie, shock), bradycardie, elektrolytenstoornissen, nierinsufficiëntie, hartaritmie, bewustzijnsstoornissen met inbegrip van coma, cerebrale convulsies, paresen en paralytische ileus omvatten.
Bij voorbeschikte patiënten (bijv. prostaathyperplasie) kan een overdosering met hydrochlorothiazide aanleiding geven tot acute urineretentie.

Behandeling
De patiënt moet strikt gecontroleerd worden en de behandeling moet symptomatisch en ondersteunend zijn. Gesuggereerde maatregelen omvatten primaire detoxificatie (maagspoeling, toediening van adsorbentia) en maatregelen om de hemodynamische stabiliteit te herstellen, waaronder toediening van alfa-1 adrenerge agonisten of toediening van angiotensine II (angiotensinamide). Ramiprilaat, de actieve metaboliet van ramipril wordt slecht verwijderd uit de algemene circulatie door hemodialyse.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: ACE-inhibitoren en diuretica, ramipril en diuretica, ATC code C09BA05

Werkingsmechanisme

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

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

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

Farmacodynamische effecten

Ramipril
De toediening van ramipril veroorzaakt een uitgesproken afname van de perifere arteriële weerstand. Over het algemeen zijn er geen grote veranderingen in de renale plasma flow en de glomerulaire filtratiesnelheid. De toediening van ramipril aan patiënten met hypertensie leidt tot een daling van de bloeddruk in liggende en staande houding zonder een compensatoire stijging van het hartritme.
Bij de meeste patiënten wordt het begin van het antihypertensief effect van een enkelvoudige dosis manifest 1 tot 2 uur na orale toediening. Het piekeffect van een enkelvoudige dosis wordt gewoonlijk bereikt 3 tot 6 uur na orale toediening. Het antihypertensief effect van een enkelvoudige dosis houdt gewoonlijk 24 uur aan.
Het maximaal antihypertensief effect van een continue behandeling met ramipril wordt gewoonlijk manifest na 3 tot 4 weken. Er werd aangetoond dat het antihypertensief effect behouden blijft tijdens een langdurige behandeling gedurende 2 jaar.
De plotse stopzetting van ramipril veroorzaakt geen snelle en overdreven rebound stijging van de bloeddruk.

Hydrochlorothiazide
Met hydrochlorothiazide treedt het begin van de diurese op binnen de 2 uur, en het piekeffect wordt waargenomen na ongeveer 4 uur, terwijl de werking gedurende ongeveer 6 tot 12 uur aanhoudt.
Het begin van het antihypertensief effect treedt op na 3 tot 4 dagen en kan tot 1 week na stopzetting van de behandeling aanhouden.
Het bloeddrukverlagend effect gaat gepaard met een lichte toename van de filtratiefractie, de renale vaatweerstand en de plasma renine activiteit.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Gelijktijdige toediening van ramipril-hydrochlorothiazide
In klinische studies leidde de combinatie tot grotere bloeddrukdalingen dan indien elk van de producten apart werd toegediend. Vermoedelijk als gevolg van een blokkade van het renine-angiotensine-aldosteron systeem, neigt de gelijktijdige toediening van ramipril en hydrochlorothiazide het kaliumverlies dat gepaard gaat met deze diuretica, om te keren. De combinatie van een ACE-remmer met een thiazide diureticum produceert een synergetisch effect en vermindert ook het risico op hypokaliëmie veroorzaakt door het diureticum alleen.

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.

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Ramipril

Absorptie
Na orale toediening wordt ramipril snel geabsorbeerd vanuit de gastro-intestinale tractus; de piekplasmaconcentraties van ramipril worden bereikt binnen een uur. Op basis van de recuperatie in de urine, bedraagt de absorptiegraad minstens 56% en deze wordt niet significant beïnvloed door de aanwezigheid van voedsel in de gastro-intestinale tractus. De biodisponibiliteit van de actieve metaboliet ramiprilaat na orale toediening van 2,5 mg en 5 mg ramipril bedraagt 45%.
De piekplasmaconcentraties van ramiprilaat, de enige actieve metaboliet van ramipril, worden 2-4 uur na de inname van ramipril bereikt. De steady-state plasmaconcentraties van ramiprilaat na eenmaal daagse toediening van de gebruikelijke doseringen van ramipril worden bereikt op ongeveer de vierde dag van de behandeling.

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

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

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

Hydrochlorothiazide

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

Distributie
De plasma-eiwitbinding van hydrochlorothiazide bedraagt 40 %.

Biotransformatie
Hydrochlorothiazide ondergaat een verwaarloosbare metabolisatie in de lever.

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

Patiënten met nierfunctiestoornissen (zie rubriek 4.2)
De renale excretie van hydrochlorothiazide is verminderd bij patiënten met een verstoorde nierfunctie, en de renale klaring van hydrochlorothiazide is proportioneel gerelateerd aan de creatinineklaring. Dit leidt tot verhoogde plasmaconcentraties van hydrochlorothiazide, die trager afnemen dan bij personen met een normale nierfunctie.

Patiënten met leverfunctiestoornissen (zie rubriek 4.2)
Bij patiënten met levercirrose is de farmacokinetiek van hydrochlorothiazide niet significant veranderd. De farmacokinetiek van hydrochlorothiazide werd niet bestudeerd bij patiënten met hartinsufficiëntie.

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Ramipril en hydrochlorothiazide
Bij de rat en de muis heeft de combinatie van ramipril en hydrochlorothiazide geen acute toxische activiteit in doseringen tot 10.000 mg/kg. Studies in verband met de toediening van herhaalde dosissen uitgevoerd bij de rat en de aap toonden alleen stoornissen in het elektrolytenevenwicht. Reproductiestudies bij de rat en het konijn toonden aan dat de combinatie iets meer toxisch is dan elk van de componenten apart maar geen enkele studie toonde een teratogeen effect van de combinatie.
Er werden met de combinatie geen studies in verband met de mutageniciteit en de carcinogeniciteit uitgevoerd.

Ramipril
Uitgebreide mutageniciteitsstudies met verschillende testsystemen hebben geen aanwijzingen opgeleverd dat ramipril mutagene of genotoxische eigenschappen bezit.
Uit lange-termijnstudies bij de rat en de muis kwamen geen aanwijzingen van enige tumorigene werking.
Niertubuli met oxyfiele cellen en tubuli met oxlyfyliele celhyperplasie bij de rat worden beschouwd als respons op functionele en morfologische veranderingen en niet als een neoplastiche of pre-neoplastische respons.

Hydrochlorothiazide
In vitro was hydrochlorothiazide niet genotoxisch in de Ames mutageniciteitstest met Salmonella thyphimurium-stammen TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 en TA 1538 en in de Chinese Hamster Ovary (CHO) test op chromosoomafwijkingen noch *in vivo* in tests met kiemcelchromosomen van muizen, Chinese hamster beenmergchromosomen en het geslachtsgebonden recessief dodelijk Drosophila-gen. Positieve testresultaten werden enkel verkregen in de *in vitro* CHO Sister Chromatid Exchange (clastogeniciteit) en in de Mouse Lymphoma Cell (mutageniciteit) tests met hydrochlorothiazideconcentraties van 43 tot 1300 µg/ml en in de Aspergillus nidulans non-disjunctietest bij een niet gespecificeerde concentratie.
Tweejarige voedingsonderzoeken bij muizen en ratten, uitgevoerd onder toezicht van de US National Toxicology Program (NTP) toonden geen bewijs van carcinogeen potentieel van hydrochlorothiazide bij de vrouwelijke muis (bij doseringen tot ongeveer 600 mg/kg/dag) noch bij mannelijke en vrouwelijke ratten (bij doseringen tot ongeveer 100 mg/kg/dag). Het NTP vond echter twijfelachtig bewijs voor hepatocarcinogeniciteit bij de mannelijke muis.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Hypromellose
Gepregelatiniseerd maïszetmeel
Microkristallijne cellulose
Natriumstearylfumaraat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doos met 10, 14, 18, 20, 28, 30, 45, 50, 56, 98, 99, 100, 300 of 320 tabletten in PVC/Aluminium blisterverpakking.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

8 NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE167815

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

13.01.1995 / 15.09.2006

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

07/2023
Goedkeuringsdatum: 31/07/2023