

## **BIJLAGE I**

**LIJST MET NAMEN, FARMACEUTISCHE VORMEN, STERKTEN VAN DE  
GENEESMIDDELEN, TOEDIENINGSWEGEN, HOUDERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET  
IN DE HANDEL BRENGEN IN DE LIDSTATEN**

| <b><u>Lidstaat EU/EEA</u></b> | <b><u>Houder van de vergunning<br/>voor het in de handel brengen</u></b>                                        | <b><u>Fantasiennaam<br/>Naam</u></b>                                                                           | <b><u>Sterkte</u></b>              | <b><u>Farmaceutische<br/>vorm</u></b> | <b><u>Toedieningsweg</u></b> |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------|
| Oostenrijk                    | SANOFI-AVENTIS GMBH<br>OSTERREICH<br>SATURN Tower<br>Leonard-Bernstein-Straße 10<br>A-1220 Vienna<br>Oostenrijk | Tritace 1,25 mg-Tabletten<br>Tritace 2,5 mg-Tabletten<br>Tritace 5 mg-Tabletten<br>Tritace 10 mg-Tabletten     | 1.25 mg<br>2.5 mg<br>5 mg<br>10 mg | Tablet                                | Oraal                        |
| Oostenrijk                    | AstraZeneca Österreich GmbH<br>Schwarzenbergplatz 7<br>A-1037 Wien<br>Oostenrijk                                | HYPREN                                                                                                         | 1,25mg<br>2,5mg<br>5mg             | Capsule                               | Oraal                        |
| Oostenrijk                    | AstraZeneca Österreich GmbH<br>Schwarzenbergplatz 7<br>A-1037 Wien<br>Oostenrijk                                | HYPREN                                                                                                         | 10mg                               | Tablet                                | Oraal                        |
| België                        | SANOFI-AVENTIS BELGIUM<br>Culliganlaan 1C<br>B-1831 Diegem<br>België                                            | Tritace 1,25 mg, comprimés<br>Tritace 2,5 mg, comprimés<br>Tritace 5 mg, comprimés<br>Tritace 10 mg, comprimés | 1.25 mg<br>2.5 mg<br>5 mg<br>10 mg | Tablet                                | Oraal                        |
| België                        | Aventis Pharma S.A.<br>Boulevard de la Plaine, 9<br>B-1050 Bruxelles<br>België                                  | Tazko 5 mg, comprimés à libération<br>prolongée                                                                | 5 mg                               | Tabletten met<br>verlengde afgifte    | Oraal                        |
| België                        | Aventis Pharma S.A.<br>Boulevard de la Plaine, 9<br>B-1050 Bruxelles<br>België                                  | Tazko 2,5 mg, comprimés à libération<br>prolongée                                                              | 2,5 mg                             | Tabletten met<br>verlengde afgifte    | Oraal                        |
| België                        | SANOFI-AVENTIS BELGIUM<br>Culliganlaan 1C<br>B-1831 Diegem                                                      | Tritace 10                                                                                                     | 10 mg                              | Capsule                               | Oraal                        |

| <b><u>Lidstaat EU/EEA</u></b> | <b><u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u></b>                                                            | <b><u>Fantasienaam Naam</u></b>                        | <b><u>Sterkte</u></b>              | <b><u>Farmaceutische vorm</u></b> | <b><u>Toedieningsweg</u></b> |
|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|
|                               | België                                                                                                                          |                                                        |                                    |                                   |                              |
| België                        | NV AstraZeneca SA<br>Egide Van Ophemstraat 110<br>B-1180 Brussels<br>België                                                     | Ramace 1,25 mg<br>Ramace 2,5 mg<br>Ramace 5 mg         | 1,25 mg<br>2,5 mg<br>5 mg          | Tablet                            | Oraal                        |
| Bulgarije                     | SANOFI-AVENTIS BULGARIA EOOD<br>Alexandar Stamboliyski blvd.<br>103 office building Sofia Tower,<br>fl. 8, Sofia 1303 Bulgarije | Tritace 2.5<br>Tritace 5<br>Tritace 10                 | 2.5 mg<br>5 mg<br>10 mg            | Tablet                            | Oraal                        |
| Cyprus                        | SANOFI-AVENTIS CYPRUS LTD<br>14 Charalambou Mouskou street<br>2015 – Nicosia<br>Cyprus                                          | Triatec                                                | 2.5 mg<br>5 mg<br>10 mg            | Tablet                            | Oraal                        |
| Republiek Tsjechië            | sanofi-aventis, s.r.o.<br>Evropská 2590/33c<br>16000 Praha 6<br>Tsjechië                                                        | Tritace 1.25<br>Tritace 2.5<br>Tritace 5<br>Tritace 10 | 1.25 mg<br>2.5 mg<br>5 mg<br>10 mg | Tablet                            | Oraal                        |
| Republiek Tsjechië            | AVENTIS PHARMA<br>DEUTSCHLAND GMBH<br>Industriepark Höchst<br>65926 Frankfurt am Main<br>Duitsland                              | RAMIPRIL WINTHROP                                      | 1.25 mg<br>2.5 mg<br>5 mg          | Capsule                           | Oraal                        |
| Denemarken                    | SANOFI-AVENTIS DENMARK A/S<br>Slotsmarken 13<br>DK-2970 Hoersholm<br>Denemarken                                                 | Triatec                                                | 1.25 mg<br>2.5 mg<br>5 mg          | Tablet                            | Oraal                        |
| Denemarken                    | SANOFI-AVENTIS DENMARK A/S<br>Slotsmarken 13                                                                                    | Triatec                                                | 10 mg                              | Capsule, hard                     | Oraal                        |

| <u>Lidstaat EU/EEA</u> | <u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>                                      | <u>Fantasiennaam Naam</u>                                                                                                                                                                       | <u>Sterkte</u>                                                                      | <u>Farmaceutische vorm</u> | <u>Toedieningsweg</u> |
|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------|
|                        | DK-2970 Hoersholm<br>Denemarken                                                                    |                                                                                                                                                                                                 |                                                                                     |                            |                       |
| Estland                | SANOFI-AVENTIS ESTONIA OÜ<br>Pärnu mnt. 139 E/2 11317<br>Tallinn<br>Estland                        | Cardace                                                                                                                                                                                         | 5 mg<br>10 mg                                                                       | Tablet                     | Oraal                 |
| Estland                | SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH<br>Industriepark Hoechst<br>D-65926 Frankfurt am Main<br>Duitsland | Cardace                                                                                                                                                                                         | 2.5 mg                                                                              | Tablet                     | Oraal                 |
| Finland                | SANOFI-AVENTIS OY<br>Huopalahdentie 24<br>00350 Helsinki<br>Finland                                | Cardace                                                                                                                                                                                         | 1.25 mg<br>2.5 mg<br>5 mg<br>10 mg                                                  | Tablet                     | Oraal                 |
| Finland                | SANOFI-AVENTIS OY<br>Huopalahdentie 24<br>00350 Helsinki<br>Finland                                | Cardace                                                                                                                                                                                         | 10 mg                                                                               | Capsule                    | Oraal                 |
| Finland                | SANOFI-AVENTIS OY<br>Huopalahdentie 24<br>00350 Helsinki<br>Finland                                | Ramipril medgenerics 1.25 mg tabletti<br>Ramipril medgenerics 2.5 mg tabletti<br>Ramipril medgenerics 5 mg tabletti<br>Ramipril medgenerics 10 mg tabletti                                      | 1.25 mg<br>2.5 mg<br>5 mg<br>10 mg                                                  | Tablet                     | Oraal                 |
| Frankrijk              | SANOFI AVENTIS FRANCE<br>1-13, boulevard Romain Rolland<br>75014 Paris<br>Frankrijk                | Triatec 1.25 mg comprime<br>Triatec 2.5 mg comprime sécable<br>Triatec 5 mg comprime sécable<br>Triatec 10 mg comprime sécable<br>Triateckit, comprime sécable<br><br>Ramikit, comprime sécable | 1.25 mg<br>2.5 mg<br>5 mg<br>10 mg<br>2.5 mg / 5 mg / 10 mg<br>2.5 mg / 5 mg / 10mg | Tablet                     | Oraal                 |

| <b><u>Lidstaat EU/EEA</u></b> | <b><u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u></b>                                  | <b><u>Fantasiennaam Naam</u></b>                                                                                                                                          | <b><u>Sterkte</u></b>                                                      | <b><u>Farmaceutische vorm</u></b> | <b><u>Toedieningsweg</u></b> |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|
| Frankrijk                     | SANOFI AVENTIS FRANCE<br>1-13, boulevard Romain Rolland<br>75014 Paris<br>Frankrijk                   | Triatec faible 1,25 mg, gélule<br>Triatec 2.5 mg, gélule<br>Triatec 5 mg, gélule                                                                                          | 1.25 mg<br>2.5 mg<br>5 mg                                                  | Capsule                           | Oraal                        |
| Frankrijk                     | SANOFI AVENTIS FRANCE<br>1-13, boulevard Romain Rolland<br>F-75014 Paris<br>Frankrijk                 | RAMIPRIL WINTHROP 1.25 MG<br>RAMIPRIL WINTHROP 2.5 MG,<br>COMPRIME SECABLE<br>RAMIPRIL WINTHROP 5 MG,<br>COMPRIME SECABLE<br>RAMIPRIL WINTHROP 10 MG,<br>COMPRIME SECABLE | 1.25 mg<br>2.5 mg<br><br>5 mg<br><br>10 mg                                 | Tablet                            | Oraal                        |
| Duitsland                     | SANOFI-AVENTIS<br>DEUTSCHLAND GMBH<br>Industriepark Hoechst<br>D-65926 Frankfurt am Main<br>Duitsland | Delix 2,5 mg Tabletten<br>Delix 5 mg Tabletten<br>Delix protect 10 mg Tabletten<br>Delix HOPE 10 mg Tabletten<br>Delix HOPE startset<br>Delix protect startset            | 2.5 mg<br>5 mg<br>10 mg<br>10 mg<br>2.5 mg/ 5mg /10mg<br>2.5 mg/ 5mg /10mg | Tablet                            | Oraal                        |
| Duitsland                     | SANOFI-AVENTIS<br>DEUTSCHLAND GMBH<br>Industriepark Hoechst<br>D-65926 Frankfurt am Main<br>Duitsland | Ramipril protect 2,5 mg Tabletten<br>Ramipril protect 5 mg Tabletten<br>Ramipril protect 10 mg Tabletten<br>Ramipril protect startset                                     | 2.5 mg<br>5 mg<br>10 mg<br>2.5 mg/ 5mg /10mg                               | Tablet                            | Oraal                        |
| Duitsland                     | WINTHROP ARZNEIMITTEL<br>GmbH<br>Urmitzer Str. 5<br>56218 Mülheim-Kärlich<br>Duitsland                | Ramilich 2.5 mg Tabletten<br>Ramilich 5 mg Tabletten<br>Ramilich 10 mg Tabletten<br>Ramilich startset                                                                     | 2.5 mg<br>5 mg<br>10 mg<br>2.5 mg/ 5mg /10mg                               | Tablet                            | Oraal                        |
| Duitsland                     | WINTHROP ARZNEIMITTEL<br>GmbH<br>Urmitzer Str. 5<br>56218 Mülheim-Kärlich<br>Duitsland                | RamiWin 2,5 mg Tabletten<br>RamiWin 5 mg Tabletten<br>RamiWin 10 mg Tabletten                                                                                             | 2.5 mg<br>5 mg<br>10 mg                                                    | Tablet                            | Oraal                        |

| <b><u>Lidstaat EU/EEA</u></b> | <b><u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u></b>                    | <b><u>Fantasiennaam Naam</u></b>                                                                                                                                      | <b><u>Sterkte</u></b>                                | <b><u>Farmaceutische vorm</u></b> | <b><u>Toedieningsweg</u></b> |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|
| Duitsland                     | AVENTIS PHARMA<br>DEUTSCHLAND GmbH<br>65926 Frankfurt am Main<br>Duitsland              | Delix 1,25 mg Tabletten                                                                                                                                               | 1.25 mg                                              | Tablet                            | Oraal                        |
| Duitsland                     | AVENTIS PHARMA<br>DEUTSCHLAND GmbH<br>65926 Frankfurt am Main<br>Duitsland              | Delix 1,25 mg Kapseln<br>Delix P 2,5 mg Kapseln<br>Delix P 5 mg Kapseln<br>Delix P 10 mg Kapseln                                                                      | 1.25 mg<br>2.5 mg<br>5 mg<br>10 mg                   | Capsule, hard                     | Oraal                        |
| Duitsland                     | AstraZeneca GmbH<br>Tinsdaler Weg 183<br>22880 Wedel<br>Duitsland                       | Vesdil 1,25 mg Kapseln<br>Vesdil 2,5 mg kapseln<br>Vesdil 5 mg Kapseln                                                                                                | 1,25 mg<br>2,5 mg<br>5 mg                            | Capsule, hard                     | Oraal                        |
| Duitsland                     | AstraZeneca GmbH<br>Tinsdaler Weg 183<br>22880 Wedel<br>Duitsland                       | Vesdil 1,25 mg Tabletten<br>Vesdil 2,5 mg Tabletten<br>Vesdil N 2,5 mg Tabletten<br>Vedil 5 mg Tabletten<br>Vesdil N 5 mg Tabletten<br>Vesdil protect 10 mg Tabletten | 1,25 mg<br>2,5 mg<br>2,5 mg<br>5 mg<br>5 mg<br>10 mg | Tablet                            | Oraal                        |
| Griekenland                   | SANOFI-AVENTIS AEBE<br>348, Syngrou Av. - Building A<br>176 74 Kallithea<br>Griekenland | Triatec                                                                                                                                                               | 1.25 mg<br>2.5 mg<br>5 mg<br>10 mg                   | Tablet                            | Oraal                        |
| Hongarije                     | SANOFI-AVENTIS PRIVATE<br>CO LTD<br>H-1045 Budapest Tó u. 1.-5.<br>Hongarije            | Tritace mite 1.25 mg tablet<br>Tritace 2.5 mg tablet<br>Tritace 5 mg tablet<br>Tritace 10 mg tablet                                                                   | 1.25 mg<br>2.5 mg<br>5 mg<br>10 mg                   | Tablet                            | Oraal                        |
| Hongarije                     | SANOFI-AVENTIS PRIVATE<br>CO LTD<br>H-1045 Budapest Tó u. 1.-5.<br>Hongarije            | Ramipril prevent 1.25 mg tablet<br>Ramipril prevent 2.5 mg tablet<br>Ramipril prevent 5 mg tablet<br>Ramipril prevent 10 mg tablet                                    | 1.25 mg<br>2.5 mg<br>5 mg<br>10 mg                   | Tablet                            | Oraal                        |
| Hongarije                     | Zentiva HU Kft<br>Népfürdő u.22                                                         | Ramipril - Zentiva 1.25mg<br>Ramipril - Zentiva 2.5mg                                                                                                                 | 1.25 mg<br>2.5 mg                                    | Tablet                            | Oraal                        |

| <b><u>Lidstaat EU/EEA</u></b> | <b><u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u></b>            | <b><u>Fantasiennaam Naam</u></b>                                                                       | <b><u>Sterkte</u></b>               | <b><u>Farmaceutische vorm</u></b> | <b><u>Toedieningsweg</u></b> |
|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|
|                               | 1138 Budapest<br>Hongarije                                                      | Ramipril - Zentiva 5mg<br>Ramipril - Zentiva 10mg                                                      | 5 mg<br>10 mg                       |                                   |                              |
| IJsland                       | -                                                                               |                                                                                                        |                                     |                                   |                              |
| Ierland                       | sanofi-aventis Ireland Ltd.<br>Citywest Business Campus,<br>Dublin 24, Ierland  | Tritace 1.25mg tablets<br>Tritace 2.5mg tablets<br>Tritace 5mg tablets<br>Tritace 10mg tablets         | 1.25mg<br>2.5 mg<br>5 mg<br>10 mg   | Tablet                            | Oraal                        |
| Ierland                       | sanofi-aventis Ireland Ltd.<br>Citywest Business Campus<br>Dublin 24<br>Ierland | Tritace 1.25mg capsules<br>Tritace 2.5mg capsules<br>Tritace 5mg capsules<br>Tritace 10mg capsules     | 1.25 mg<br>2.5 mg<br>5. mg<br>10 mg | Capsule                           | Oraal                        |
| Ierland                       | sanofi-aventis Ireland Ltd.<br>Citywest Business Campus<br>Dublin 24<br>Ierland | Loavel 1.25mg<br>Loavel 2.5mg<br>Loavel 5mg<br>Loavel 10mg                                             | 1.25mg<br>2.5 mg<br>5 mg<br>10 mg   | Tablet                            | Oraal                        |
| Ierland                       | sanofi-aventis Ireland Ltd.<br>Citywest Business Campus<br>Dublin 24<br>Ierland | Loavel 1.25mg capsules<br>Loavel 2.5mg capsules<br>Loavel 5mg capsules<br>Loavel 10mg capsules         | 1.25 mg<br>2.5 mg<br>5. mg<br>10 mg | Capsule                           | Oraal                        |
| Ierland                       | sanofi-aventis Ireland Ltd.<br>Citywest Business Campus<br>Dublin 24<br>Ierland | Ramipril 1.25mg tablets<br>Ramipril 2.5mg tablets<br>Ramipril 5mg tablets<br>Ramipril 10mg tablets     | 1.25mg<br>2.5 mg<br>5 mg<br>10 mg   | Tablet                            | Oraal                        |
| Ierland                       | sanofi-aventis Ireland Ltd.<br>Citywest Business Campus<br>Dublin 24<br>Ierland | Ramipril 1.25mg capsules<br>Ramipril 2.5mg capsules<br>Ramipril 5mg capsules<br>Ramipril 10mg capsules | 1.25 mg<br>2.5 mg<br>5. mg<br>10 mg | Capsule                           | Oraal                        |
| Italië                        | SANOFI-AVENTIS SPA<br>Viale Bodio, 37/b<br>20158 Milano<br>Italië               | Triatec 1,25<br>Triatec<br>Triatec 5<br>Triatec                                                        | 1.25 mg<br>2.5 mg<br>5 mg<br>10 mg  | Tablet                            | Oraal                        |

| <u>Lidstaat EU/EEA</u> | <u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>                          | <u>Fantasiennaam Naam</u>                                                                                      | <u>Sterkte</u>                     | <u>Farmaceutische vorm</u> | <u>Toedieningsweg</u> |
|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|----------------------------|-----------------------|
|                        |                                                                                        | Ramipril sanofi-aventis                                                                                        | 1.25 mg<br>2.5 mg<br>5 mg<br>10 mg |                            |                       |
| Italië                 | AstraZeneca S.p.A<br>Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (MI)<br>Italië  | Unipril 1,25 mg compresse<br>Unipril 2,5 mg compresse<br>Unipril 5 mg compresse<br>Unipril 10 mg compresse     | 1.25mg<br>2.5mg<br>5mg<br>10mg     | Tablet                     | Oraal                 |
| Italië                 | Polifarma S.p.A.<br>Viale Dell' Arte, 69<br>I – 00144 Roma<br>Italië                   | Quark<br>Quark<br>Quark<br>Quark                                                                               | 1.25mg<br>2.5mg<br>5mg<br>10mg     | Tablet                     | Oraal                 |
| Letland                | sanofi-aventis Latvia SIA<br>Kr.Valdemara 33-8<br>LV1010 - Riga<br>Letland             | Cardace                                                                                                        | 2.5 mg<br>5 mg<br>10 mg            | Tablet                     | Oraal                 |
| Litouwen               | UAB SANOFI-AVENTIS LIETUVA<br>A. Juozapavičiaus g. 6/2<br>LT-09310 Vilnius<br>Litouwen | Cardace                                                                                                        | 2.5 mg<br>5 mg<br>10 mg            | Tablet                     | Oraal                 |
| Luxemburg              | SANOFI-AVENTIS BELGIUM<br>Culliganlaan 1C<br>B-1831 Diegem<br>België                   | Tritace 1,25 mg, comprimés<br>Tritace 2,5 mg, comprimés<br>Tritace 5 mg, comprimés<br>Tritace 10 mg, comprimés | 1.25 mg<br>2.5 mg<br>5 mg<br>10 mg | Tablet                     | Oraal                 |
| Luxemburg              | SANOFI-AVENTIS BELGIUM<br>Culliganlaan 1C<br>B-1831 Diegem<br>België                   | Tritace                                                                                                        | 10 mg                              | Capsule                    | Oraal                 |
| Luxemburg              | NV AstraZeneca SA<br>Egide Van Ophemstraat 110                                         | Ramace 1,25 mg<br>Ramace 2,5 mg                                                                                | 1,25 mg<br>2,5 mg                  | Tablet                     | Oraal                 |

| <u>Lidstaat EU/EEA</u> | <u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>                                                                                                    | <u>Fantasiennaam Naam</u>                              | <u>Sterkte</u>                     | <u>Farmaceutische vorm</u> | <u>Toedieningsweg</u> |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------|----------------------------|-----------------------|
|                        | B-1180 Brussels België                                                                                                                                           | Ramace 5 mg                                            | 5 mg                               |                            |                       |
| Malta                  | -                                                                                                                                                                |                                                        |                                    |                            |                       |
| Nederland              | SANOFI-AVENTIS<br>NETHERLANDS B.V.<br>Kampenringweg 45 D-E (toren D en E)<br>NL-2803 PE Gouda<br>Nederland<br><br>P.O. Box 2043<br>NL-2800 BD Gouda<br>Nederland | Tritace 1,25<br>Tritace 2,5<br>Tritace 5<br>Tritace 10 | 1,25 mg<br>2,5 mg<br>5 mg<br>10 mg | Tablet                     | Oraal                 |
| Nederland              | SANOFI-AVENTIS<br>NETHERLANDS B.V.<br>Kampenringweg<br>45 D-E (toren D en E)<br>NL-2803 PE Gouda<br>Nederland                                                    | Tritace 1,25<br>Tritace 2,5<br>Tritace 5<br>Tritace 10 | 1,25 mg<br>2,5 mg<br>5 mg<br>10 mg | Capsule                    | Oraal                 |
| Noorwegen              | SANOFI-AVENTIS NORGE AS<br>Strandveien 15<br>P.O.Box 133<br>NO-1325 Lysaker<br>Noorwegen                                                                         | Triatec                                                | 1.25 mg<br>2.5 mg<br>5 mg<br>10 mg | Tablet                     | Oraal                 |
| Noorwegen              | SANOFI-AVENTIS NORGE AS<br>Strandveien 15<br>P.O.Box 133<br>NO-1325 Lysaker<br>Noorwegen                                                                         | Triatec                                                | 10 mg                              | Capsule                    | Oraal                 |
| Noorwegen              | WINTHROP MEDICAMENTS<br>1-13 Boulevard Romain Rolland<br>F-75159 Paris, Cedex 14                                                                                 | Ramipril winthrop                                      | 1.25 mg<br>2.5 mg<br>5 mg          | Tablet                     | Oraal                 |

| <b><u>Lidstaat EU/EEA</u></b> | <b><u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u></b>                                                                      | <b><u>Fantasiennaam Naam</u></b>       | <b><u>Sterkte</u></b>              | <b><u>Farmaceutische vorm</u></b> | <b><u>Toedieningsweg</u></b> |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|
|                               | Frankrijk                                                                                                                                 |                                        | 10 mg                              |                                   |                              |
| Polen                         | SANOFI-AVENTIS<br>DEUTSCHLAND GMBH<br>D-65926 Frankfurt am Main<br>Duitsland                                                              | Tritace 2.5<br>Tritace 5<br>Tritace 10 | 2.5 mg<br>5 mg<br>10 mg            | Tablet                            | Oraal                        |
| Portugal                      | Sanofi-Aventis Produtos<br>Farmacêuticos, s.a.<br>Empreendimento Lagoas Park,<br>Edifício 7 - 3º Piso<br>2740-244 Porto Salvo<br>Portugal | Triatec                                | 2.5 mg<br>5 mg<br>10 mg            | Tablet                            | Oraal                        |
| Portugal                      | Sanofi-Aventis Produtos<br>Farmacêuticos, s.a.<br>Empreendimento Lagoas Park,<br>Edifício 7 - 3º Piso<br>2740-244 Porto Salvo<br>Portugal | Triatec                                | 1.25 mg<br>2.5 mg<br>5 mg<br>10 mg | Capsule                           | Oraal                        |
| Roemenië                      | AVENTIS PHARMA<br>DEUTSCHLAND GMBH<br>Brüningstraße 50<br>65926 Frankfurt am Main<br>Duitsland                                            | Tritace                                | 2.5 mg<br>5 mg<br>10 mg            | Tablet                            | Oraal                        |
| Roemenië                      | SC ZENTIVA S.A.<br>Bulevardul Theodor Pallady, nr.<br>50, sector 3<br>Bucuresti<br>ROMANIA                                                | Zenra 2.5<br>Zenra 5<br>Zenra 10       | 2.5 mg<br>5 mg<br>10 mg            | Tablet                            | Oraal                        |
| Republiek Slowakije           | SANOFI-AVENTIS SLOVAKIA<br>s.r.o.<br>Žilinská 7-9<br>81105 Bratislava<br>Slowakije                                                        | Tritace                                | 1.25 mg<br>2.5 mg<br>5 mg<br>10 mg | Tablet                            | Oraal                        |

| <b><u>Lidstaat EU/EEA</u></b> | <b><u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u></b>                | <b><u>Fantasiennaam Naam</u></b>                                                                                       | <b><u>Sterkte</u></b>                                                                | <b><u>Farmaceutische vorm</u></b> | <b><u>Toedieningsweg</u></b> |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|
| Slovenië                      | SANOFI-AVENTIS D.O.O.<br>Dunajska cesta 119<br>1000 Ljubljana<br>Slovenië           | Tritace 1,25 mg teblete<br>Tritace 2,5 mg tablete<br>Tritace 5 mg tablete<br>Tritace 10 mg tablete<br>Tritace Startset | 1.25 mg<br>2.5 mg<br>5 mg<br>10 mg<br>2,5 mg/ 5 mg/ 10 mg                            | Tablet                            | Oraal                        |
| Spanje                        | SANOFI-AVENTIS S.A.<br>Josep Pla 2<br>08019 Barcelona<br>Spanje                     | Acovil                                                                                                                 | 1.25 mg<br>2.5 mg<br>5 mg<br>10 mg                                                   | Tablet                            | Oraal                        |
| Zweden                        | sanofi-aventis AB<br>Box 14142<br>167 14 Bromma<br>Zweden                           | Triatec<br><br>Triatec H.O.P<br><br>Triatec Start                                                                      | 1.25 mg<br>2.5 mg<br>5 mg<br>10 mg<br><br>2,5 mg/5 mg/10 mg<br><br>2,5 mg/5 mg/10 mg | Tablet                            | Oraal                        |
| Zweden                        | WINTHROP MEDICAMENTS<br>1-13, Boulevard Romain Roland<br>F-75014 Paris<br>Frankrijk | Ramipril winthrop                                                                                                      | 1.25 mg<br>2.5 mg<br>5 mg<br>10 mg                                                   | Tablet                            | Oraal                        |
| Zweden                        | AstraZeneca Sverige<br>SE-151 85 Södertälje<br>Zweden                               | Pramace                                                                                                                | 1.25 mg<br>2.5 mg<br>5 mg<br>10 mg<br>Start pack (1,25 + 2,5 +5 mg)                  | Tablet                            | Oraal                        |
| Zweden                        | AstraZeneca Sverige<br>SE-151 85 Södertälje<br>Zweden                               | Pramace                                                                                                                | 10 mg                                                                                | Capsule                           | Oraal                        |
| Verenigd Koninkrijk           | AVENTIS PHARMA LTD                                                                  | Tritace 1.25 mg tablets                                                                                                | 1.25 mg                                                                              | Tablet                            | Oraal                        |

| <u>Lidstaat EU/EEA</u> | <u>Houder van de vergunning<br/>voor het in de handel brengen</u>                                                                                                                                                                                                     | <u>Fantasiennaam<br/>Naam</u>                                           | <u>Sterkte</u>                     | <u>Farmaceutische<br/>vorm</u> | <u>Toedieningsweg</u> |
|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|-----------------------|
|                        | 50 Kings Hill Avenue<br>Kings Hill<br>West Malling<br>Kent ME19 4AH<br><br>Trading as: Sanofi-aventis<br>One Onslow Street<br>Guildford<br>Surrey GU1 4YS<br>Verenigd Koninkrijk                                                                                      | Tritace 2.5 mg tablets<br>Tritace 5 mg Tablets<br>Tritace 10 mg tablets | 2.5 mg<br>5 mg<br>10 mg            |                                |                       |
| Verenigd Koninkrijk    | HOECHST MARION ROUSSEL LTD.<br>Denham<br>Uxbridge UB9 5HP<br><br>Trading as: Aventis Pharma<br>50 Kings Hill Avenue<br>Kings Hill<br>West Malling<br>Kent ME19 4AH<br>Or<br>Sanofi-aventis<br>One Onslow Street<br>Guildford<br>Surrey GU1 4YS<br>Verenigd Koninkrijk | Tritace 1.25 mg<br>Tritace 2.5 mg<br>Tritace 5 mg<br>Tritace 10 mg      | 1.25 mg<br>2.5 mg<br>5 mg<br>10 mg | Capsule                        | Oraal                 |
| Verenigd Koninkrijk    | AVENTIS PHARMA LTD<br>50 Kings Hill Avenue<br>Kings Hill<br>West Malling<br>Kent ME19 4AH                                                                                                                                                                             | Tritace Titration Pack                                                  | 2.5mg /5mg/10mg                    | Tablet                         | Oraal                 |

| <b><u>Lidstaat EU/EEA</u></b> | <b><u>Houder van de vergunning<br/>voor het in de handel brengen</u></b>                                                                                                                               | <b><u>Fantasienaam<br/>Naam</u></b> | <b><u>Sterkte</u></b>     | <b><u>Farmaceutische<br/>vorm</u></b> | <b><u>Toedieningsweg</u></b> |
|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------|---------------------------------------|------------------------------|
|                               | Trading as: Sanofi-aventis<br>One Onslow Street<br>Guildford<br>Surrey GU1 4YS<br>Verenigd Koninkrijk                                                                                                  |                                     |                           |                                       |                              |
| Verenigd Koninkrijk           | AVENTIS PHARMA LTD<br>50 Kings Hill Avenue<br>Kings Hill<br>West Malling<br>Kent ME19 4AH<br><br>Trading as: Sanofi-aventis<br>One Onslow Street<br>Guildford<br>Surrey GU1 4YS<br>UK                  | Tritace titration pack              | 2.5 mg<br>5.0 mg<br>10 mg | Capsule                               | Oraal                        |
| Verenigd Koninkrijk           | AVENTIS PHARMA LTD<br>50 Kings Hill Avenue<br>Kings Hill<br>West Malling<br>Kent ME19 4AH<br><br>Trading as: Sanofi-aventis<br>One Onslow Street<br>Guildford<br>Surrey GU1 4YS<br>Verenigd Koninkrijk | Tritace Tablet Titration Pack       | 2.5mg<br>5.0mg<br>10mg    | Tablet                                | Oraal                        |

## **BIJLAGE II**

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE  
SAMENVATTINGEN VAN DE PRODUCTKENMERKEN, DE ETIKETTERING EN DE  
BIJSLUITER, OPGESTELD DOOR HET EMEA**

## WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

### SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN TRITACE EN AANVERWANTE NAMEN (ZIE BIJLAGE I)

Tritace bevat ramipril, een angiotensineconverteerendenzymremmer (ACE-remmer) zonder sulphydrylgroep van de tweede generatie. Tritace werd opgenomen in de lijst van middelen voor harmonisatie van de samenvatting van de productkenmerken (SPC), opgesteld door de Coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures – geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CMD(h)), overeenkomstig artikel 30, lid 2, van Richtlijn 2001/83/EG, zoals gewijzigd, aangezien de SPC voor het hierboven genoemde geneesmiddel niet binnen alle lidstaten van de EU, IJsland en Noorwegen gelijk is.

#### Kritische beoordeling

Het CHMP heeft een aantal domeinen van disharmonie in de productinformatie voor Tritace beoordeeld en een herziene productinformatie goedgekeurd. De voornaamste onderdelen voor harmonisatie waren de rubrieken 4.1, 4.2, 4.3, 4.4 en 4.6 van de samenvatting van de productkenmerken (SPC).

#### 4.1 Therapeutische indicatie

De huidige indicatie van ramipril voor hypertensie varieert binnen de EU-landen. Het CHMP keurde de geharmoniseerde indicatie *“Behandeling van hypertensie”* goed.

Ten aanzien van de therapeutische indicaties voor hartfalen stelde de houder van de vergunning voor het in de handel brengen de formulering *“Behandeling van congestief hartfalen”* voor. Gezien de eerdere verwijzingen voor harmonisatie voor enalapril, perindopril en lisinopril keurde het CHMP de geharmoniseerde indicatie *“Behandeling van symptomatisch hartfalen”* goed.

De indicatie voor cardiovasculaire preventie wordt gerechtvaardigd door de resultaten van het HOPE-onderzoek. Er is echter sprake van verschillen in de uitkomsten van de diverse onderzoeken (HOPE, EUROPA, PEACE en PART 2).

De rapporteurs bevelen de gewijzigde formulering – de lagere leeftijdsgrens van 55 jaar – aan. Selectieve opname van één secundair eindpunt – overlijden ongeacht de oorzaak – wordt niet aanbevolen.

Het CHMP heeft het volgende goedgekeurd:

*“Cardiovasculaire preventie: terugdringing van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met: i) manifeste atherotrombotische cardiovasculaire ziekte (voorgeschiedenis van coronaire hartziekte of beroerte, of perifere vaatziekte) of ii) diabetes met ten minste één cardiovasculaire risicofactor.”*

De indicatie aangaande nefroprotectie vormde het voornaamste geschilpunt. Uiteindelijk stemde het CHMP in met de volgende indicatie: *“Behandeling van nierziekte*

- Beginnende glomerulaire diabetische nefropathie zoals gedefinieerd door de aanwezigheid van microalbuminurie.*
- Manifeste glomerulaire diabetische nefropathie zoals gedefinieerd door macroproteïnurie bij patiënten met ten minste één cardiovasculaire risicofactor.*
- Manifeste glomerulaire niet-diabetische nefropathie zoals gedefinieerd door macroproteïnurie  $\geq 3$  g/dag.”*

De door de vergunninghouder voorgelegde indicatie *“Secundaire preventie na myocardinfarct bij patiënten met hartfalen”* is gerechtvaardigd op grond van het Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE)-onderzoek.

Rekening houdend met de beschikbare gegevens keurde het CHMP de volgende indicatie goed:

*“Secundaire preventie na acuut myocardinfarct: vermindering van mortaliteit in de acute fase van myocardinfarct bij patiënten met klinische verschijnselen van hartfalen bij instelling van de behandeling >48 uur na acuut myocardinfarct.”*

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

### *Hypertensie*

De dosis moet individueel worden ingesteld afhankelijk van het profiel van de patiënt (zie rubriek 4.4) en de bloeddrukregulering.

Tritace en aanverwante namen kunnen worden toegepast als monotherapie of in combinatie met andere klassen antihypertensiva.

### *Cardiovasculaire preventie*

De vergunninghouder stelde op grond van internationale richtsnoeren de volgende formulering voor:

*“In plaats van verhoging van de dosis tot meer dan 5 mg Tritace en aanverwante namen per dag, kan de toevoeging van een ander geneesmiddel, bijv. een diureticum of een calciumantagonist, worden overwogen.”* Het CHMP besloot dat de correctheid van deze laatste zin twijfelachtig is en dat er geen stofspecifieke gegevens waren overgelegd; daarom werd deze opmerking geschrapt.

Op grond van de variabiliteit per persoon lijkt het tijdsbestek voor dosisverhoging van 2 tot 4 weken passend.

Het CHMP keurde het volgende goed:

*“De dosis moet individueel worden ingesteld afhankelijk van het profiel van de patiënt (zie rubriek 4.4) en de bloeddrukregulering. Tritace en aanverwante namen kunnen worden toegepast als monotherapie of in combinatie met andere klassen antihypertensiva.”*

### *Behandeling van nierziekte*

Het CHMP besloot dat bij patiënten met diabetes en microalbuminurie de aanbevolen aanvangsdosis 1,25 mg Tritace eenmaal daags bedraagt. Bij patiënten met diabetes en ten minste één cardiovasculair risico moet de aanvangsdosis 2,5 mg eenmaal daags bedragen. Ten slotte bedroeg voor patiënten met niet-diabetische nefropathie met macroproteïnurie  $\geq 3$  g/dag de aanbevolen aanvangsdosis 1,25 mg Tritace eenmaal daags.

### *Symptomatisch hartfalen*

In alle landen waar de indicatie congestief hartfalen is goedgekeurd, bedraagt de aanbevolen aanvangsdosis 0,25 mg per dag en de maximaal toegestane dagdosis 10 mg. In de meeste landen wordt de dosis elke 1-2 weken verdubbeld, behalve in Hongarije waar deze periode 2-3 weken bedraagt.

Met enkele verbeteringen zijn de voorstellen aanvaardbaar. Uiteindelijk keurde het CHMP het volgende goed:

*“Bij patiënten die stabiel zijn bij behandeling met diuretica, bedraagt de aanbevolen aanvangsdosis Tritace en aanverwante namen 1,25 mg per dag en deze dosis moet worden getitreerd door verdubbeling elke één tot twee weken tot een maximale dagdosis van 10 mg. Toediening van de dagdosis in twee giften heeft de voorkeur.”*

### *Secundaire preventie na acuut myocardinfarct*

In alle landen waar de indicatie voor toepassing na myocardinfarct is goedgekeurd, bedraagt de aanbevolen aanvangsdosis 2,5 mg tweemaal daags. In 6 landen is de aanvangsdosis echter 1,25 mg tot 2,5 mg tweemaal daags. De maximale dagdosis bedraagt 10 mg. De titratiestappen en de streefdosis zijn gebaseerd op de resultaten van het AIRE-onderzoek. De vergunninghouder verwijst naar het aanzienlijke bewijs voor ACE-remmers toegediend binnen de eerste 24 uur na een acuut myocardinfarct in internationale aanbevelingen, ter rechtvaardiging van instelling van de behandeling binnen 24 uur na een myocardinfarct in de laagste dosis van 1,25 mg per dag (gebruikt als aanvangsdosis bij de indicatie voor hartfalen), mits de hemodynamische toestand stabiel is en wordt voldaan aan de eerder goedgekeurde formulering voor lisinopril.

Bij gebrek aan ondersteunende gegevens met betrekking tot deze specifieke stof voor dit interval van 24 uur na een myocardinfarct (MI) heeft het CHMP het volgende goedgekeurd:

*“Na een myocardinfarct bij een klinisch en hemodynamisch stabiele patiënt bedraagt de aanvangsdosis na 48 uur 2,5 mg tweemaal daags gedurende drie dagen. Als de aanvangsdosis van 2,5 mg niet wordt verdragen, moet een dosis van 1,25 mg tweemaal daags gedurende twee dagen worden toegediend, alvorens deze te verhogen tot 2,5 mg en 5 mg tweemaal daags. Als de dosis niet tot 2,5 mg tweemaal daags kan worden verhoogd, moet de behandeling worden gestaakt.”*

(Zie de samenvatting van de productkenmerken voor titratie en onderhoudsdosis)

#### 4.3 Contra-indicaties

In één of meer lokale samenvattingen van de productkenmerken staan contra-indicaties vermeld. Samenvattend kan worden gesteld dat de formulering over zwangerschap en borstvoeding overeenkomstig de aanbevelingen van de Werkgroep Geneesmiddelenbewaking (PhVWP) voor ACE-remmers moet worden aangepast.

Het onderstaande moet aan de contra-indicatie worden toegevoegd:

*Ramipril mag niet worden toegepast bij hypotensieve of hemodynamisch instabiele patiënten.*

Het CHMP heeft de volgende contra-indicatie goedgekeurd:

- *“Overgevoeligheid voor ramipril, voor één van de hulpstoffen of andere ACE-remmers (zie rubriek 6.1).*
- *Een voorgeschiedenis van erfelijk of idiopathisch angio-oedeem.*
- *Extracorporele behandelingen waardoor bloed met negatief geladen oppervlakken in aanraking komt (zie rubriek 4.5).*
- *Aanzienlijke bilaterale nierarteriostenose of nierarteriostenose in een enkele functionerende nier.*
- *Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4 en 4.6). ”*

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voor toevoeging van deze rubriek keurde het CHMP de volgende formulering goed:

- *“Nierfunctiestoornis: de waarschuwing moet worden uitgebreid tot niet slechts behandeling bij patiënten met nierfunctiestoornis, maar ook tot het risico van latere nierfunctiestoornis, risicofactoren en de noodzaak van vroegtijdige stopzetting.*
- *Agranulocytose: de waarschuwing moet uitgebreid tot beenmergdepressie en andere effecten op het bloed.*
- *In de doelpopulatie in het AIRE-onderzoek deden hypotensie en nierfunctiestoornis na acuut myocardinfarct zich vaker voor met ramipril dan met placebo.*
- *Tijdelijk of aanhoudend hartfalen na MI.*
- *Monitoring van de nierfunctie.*
- *Bij gebruik van ACE-remmers is hoesten gemeld. Het betreft doorgaans een droge, aanhoudende hoest die na staken van de behandeling verdwijnt. Een door een ACE-remmer geïnduceerde hoest moet als onderdeel van de differentiaaldiagnose van hoesten worden beschouwd. ”*

#### 4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Het CHMP beval uitsluitend een contra-indicatie aan voor het tweede en derde trimester van de zwangerschap, overeenkomstig de formulering van de Werkgroep Geneesmiddelenbewaking inzake het gebruik van ACE-remmers tijdens de zwangerschap. De firma plaatste echter vraagtekens bij dit standpunt en stelde op grond van gegevens uit het zwangerschapsregister voor ramipril een contra-indicatie voor de gehele zwangerschapsduur voor.

De door de Werkgroep Geneesmiddelenbewaking opgestelde tekst stimuleert het gebruik van ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap niet of stelt dit niet voor; integendeel, zodra de zwangerschap wordt geconstateerd, moet de voorschrijvende arts het gebruik van ACE-remmers stopzetten en zo nodig zo snel mogelijk een ander antihypertensivum voorschrijven. Deze aanpassing van de tekst is bedoeld om ervoor te zorgen dat niet een onmiddellijke abortus wordt voorgesteld, omdat dit op grond van de tot nu toe opgedane klinische ervaring niet gerechtvaardigd is.

Uiteindelijk heeft het CHMP een geharmoniseerde formulering goedgekeurd overeenkomstig de formulering van de Werkgroep Geneesmiddelenbewaking over het gebruik van ACE-remmers tijdens de zwangerschap. Uiteindelijk heeft het CHMP een geharmoniseerde formulering overeenkomstig de aanbevelingen van de Werkgroep Geneesmiddelenbewaking goedgekeurd.

## **REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN, DE ETIKETTERING EN DE BIJSLUITER**

Overwegende dat,

- het bereik van de verwijzing de harmonisatie was van de samenvattingen van de productenkenmerken, de etikettering en de bijsluiters,

- de door de vergunninghouders voorgestelde samenvattingen van de productenkenmerken, de etikettering en de bijsluiters zijn beoordeeld op basis van de overgelegde documentatie en de wetenschappelijke bespreking binnen het CHMP,

adviseert het CHMP de handelsvergunning(en) te wijzigen waarvoor de samenvatting van de productenkenmerken, de etikettering en de bijsluiters zijn uiteengezet in bijlage III voor Tritace en aanverwante namen(zie bijlage I).

**BIJLAGE III**

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN,  
ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## 1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

TRITACE en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 1,25 mg tabletten

TRITACE en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 2,5 mg tabletten

TRITACE en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 5 mg tabletten

TRITACE en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 10 mg tabletten

TRITACE en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 1,25 mg capsules, hard

TRITACE en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 2,5 mg capsules, hard

TRITACE en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 5 mg capsules, hard

TRITACE en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 10 mg capsules, hard

[Zie Bijlage I - Nationaal te implementeren]

## 2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

[Nationaal te implementeren]

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3 FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Capsule, hard

[Nationaal te implementeren]

## 4 KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

- Behandeling van hypertensie.

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

- o manifeste atherotrombotische cardiovasculaire ziekte (voorgeschiedenis van coronair hartlijden of CVA, of perifere vaatlijden) of
- o diabetes met minstens één cardiovasculaire risicofactor (zie rubriek 5.1).

- Behandeling van nierziekte :

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

- Behandeling van symptomatische hartinsufficiëntie.

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

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

Oraal gebruik.

Het wordt aanbevolen om TRITACE elke dag in te nemen, op hetzelfde tijdstip van de dag. TRITACE kan ingenomen worden vóór, met of na de maaltijden, omdat de inname van voedsel geen invloed heeft op de biobeschikbaarheid (zie rubriek 5.2). TRITACE moet ingeslikt worden met vloeistof. Het mag niet gekauwd of geplet worden.

### Volwassenen

#### Patiënten behandeld met diuretica

Hypotensie kan optreden na het opstarten van de behandeling met TRITACE; dit is meer waarschijnlijk bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met diuretica. Voorzichtigheid wordt daarom aanbevolen aangezien deze patiënten een volume- en/of zoutdepletie kunnen hebben. Indien mogelijk, moet het diureticum 2 tot 3 dagen stopgezet worden voordat de behandeling met TRITACE wordt gestart (zie rubriek 4.4).

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

#### *Hypertensie*

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

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

#### Startdosis

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

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

#### Titratie- en onderhoudsdosis

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

#### *Cardiovasculaire preventie*

#### Startdosis

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

#### Titratie- en onderhoudsdosis

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

Zie ook de dosering bij patiënten behandeld met diuretica hierboven.

## *Behandeling van nierziekte*

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

#### Startdosis:

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

#### Titratie- en onderhoudsdosis

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

### *Bij patiënten met diabetes en minstens één cardiovasculair risico*

#### Startdosis:

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

#### Titratie- en onderhoudsdosis

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

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

#### Startdosis:

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

#### Titratie- en onderhoudsdosis

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

## *Symptomatische hartinsufficiëntie*

#### Startdosis

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

#### Titratie- en onderhoudsdosis

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

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

#### Startdosis

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

Zie ook dosering bij patiënten behandeld met diuretica hierboven.

#### Titratie- en onderhoudsdosis

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

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

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

### Bijzondere populaties

#### *Patiënten met nierfunctiestoornissen*

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

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

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

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

#### *Oudere patiënten*

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

#### *Pediatrische populatie*

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

## **4.3 Contra-indicaties**

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

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

### Bijzondere populaties

*Zwangerschap* : Therapie met ACE-remmers 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)

o 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).

- *Voorbijgaande of persisterende hartinsufficiëntie na MI*

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

De initiële behandelingsfase vereist bijzonder medisch toezicht.

o Oudere patiënten

Zie rubriek 4.2

Chirurgie

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

Controle van de nierfunctie

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

Angio-oedeem

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

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

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

Intestinaal angio-oedeem werd gerapporteerd bij patiënten die behandeld werden met ACE-remmers waaronder TRITACE (zie rubriek 4.8). Deze patiënten consulteerden met buikpijn (met of zonder misselijkheid of braken) hun arts.

#### Anafylactische reacties tijdens desensibilisatie

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

#### Hyperkaliëmie

Hyperkaliëmie werd waargenomen bij sommige patiënten die behandeld werden met ACE-remmers waaronder TRITACE. Patiënten met risico op de ontwikkeling van hyperkaliëmie zijn patiënten met nierinsufficiëntie, leeftijd (> 70 jaar), ongecontroleerde diabetes mellitus, of patiënten die kaliumzouten, kaliumsparende diuretica en andere plasmakalium-verhogende werkzame bestanddelen gebruiken of toestanden zoals dehydratatie, acute hartdecompensatie, metabole acidose. Als het gelijktijdig gebruik van de bovenvermelde middelen noodzakelijk wordt geacht, is een regelmatige controle van het serumkalium aanbevolen (zie rubriek 4.5).

#### Neutropenie/agranulocytose

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

#### Etnische verschillen

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

#### Hoest

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

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

#### Combinaties die gecontra-indiceerd zijn

Extracorporale behandelingen die leiden tot contact van bloed met negatief geladen oppervlakken zoals dialyse of hemofiltratie met bepaalde hoge-flux membranen (bijv. polyacrylonitril membranen) en LDL (low density lipoprotein) aferese met dextraansulfaat 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, tacrolimus, ciclosporine):* Er kan hyperkaliëmie optreden; strikte controle van het serumkalium is vereist.

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

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

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

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

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

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

#### **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

TRITACE 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 rubriek 4.3 en 4.4).

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

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

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

## 4.8 Bijwerkingen

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

De frequentie van ongewenste reacties wordt gedefinieerd volgens de volgende conventie:  
 Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1000$  tot  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan niet geschat worden aan de hand van de beschikbare gegevens).

Binnen iedere frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

|                                            | Vaak                    | Soms                                                                                                                     | Zelden                                                                                                                                                                                 | Zeer zelden | Niet bekend                                                                                                                                          |
|--------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>Hart-aandoeningen</u>                   |                         | Myocardische-mie met inbegrip van angina pectoris of myocardinfarct, tachycardie, aritmie, palpitations, perifeer oedeem |                                                                                                                                                                                        |             |                                                                                                                                                      |
| <u>Bloed- en lymfestelsel aandoeningen</u> |                         | Eosinofilie                                                                                                              | Daling van het aantal witte bloedcellen (waaronder neutropenie of agranulocytose), daling van het aantal rode bloedcellen, daling van hemoglobine, daling van het aantal bloedplaatjes |             | Beenmerginsufficiëntie, pancytopenie, hemolytische anemie                                                                                            |
| <u>Zenuwstelsel-aandoeningen</u>           | Hoofdpijn, duizeligheid | Vertigo, paresthesie, ageusie, dysgeusie,                                                                                | Tremor, evenwichtsstoornissen                                                                                                                                                          |             | Cerebrale ischemie waaronder ischemisch CVA en TIA (transient ischaemic attack), verstoorde psychomotorische vaardigheden, brandend gevoel, parosmie |
| <u>Oog-aandoeningen</u>                    |                         | Gezichtsstoornissen met inbegrip van wazig zicht                                                                         | Conjunctivitis                                                                                                                                                                         |             |                                                                                                                                                      |
| <u>Evenwichts-organen ooraandoeningen</u>  |                         |                                                                                                                          | Gehoorstoor-nissen, tinnitus                                                                                                                                                           |             |                                                                                                                                                      |
| <u>Ademhalingsstelsel-, borstkas-</u>      | Niet-productieve        | Bronchospasmen waaronder                                                                                                 |                                                                                                                                                                                        |             |                                                                                                                                                      |

|                                                         |                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                               |                                                  |                           |                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>en mediastinum-aandoeningen</u>                      | prikkelhoest, bronchitis, sinusitis, dyspneu                                                         | verergering van astma, neuscongestie                                                                                                                                                                                                          |                                                  |                           |                                                                                                                                                                                                       |
| <u>Maagdarmsstelsel-aandoeningen</u>                    | Gastro-intestinale inflammatie, digestieve stoornissen, maaglast, dyspepsie, diarree, nausea, braken | Pancreatitis (er werden zeer uitzonderlijk gevallen met een fatale afloop gerapporteerd met ACE-remmers), gestegen pancreas-enzymen, angio-oedeem van de dunne darm, pijn in de bovenbuik met inbegrip van gastritis, constipatie, droge mond | Glossitis                                        |                           | Afteuze stomatitis                                                                                                                                                                                    |
| <u>Nier- en urineweg-aandoeningen</u>                   |                                                                                                      | Nierfunctiestoornissen met inbegrip van acute nierinsufficiëntie, toegenomen urine-excretie, verergering van vooraf bestaande proteïnurie, gestegen uremie, gestegen creatininemie                                                            |                                                  |                           |                                                                                                                                                                                                       |
| <u>Huid- en onderhuid-aandoeningen</u>                  | Rash in het bijzonder maculo-papulaire rash                                                          | Angio-oedeem: zeer uitzonderlijk, kan de luchtwegobstructie als gevolg van angio-oedeem een fatale afloop hebben; pruritus, hyperhidrosis                                                                                                     | Exfoliatieve dermatitis, urticaria, onycholysis, | Fotosensibiliteitsreactie | Toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnson syndroom, erythema multiforme, pemphigus, verergering van psoriasis, psoriasiforme dermatitis, pemfigoïd of lichenoid exantheem of enantheem, alopecia |
| <u>Skeletspierstelsel - en bindweefsel-aandoeningen</u> | Spierspasmen, myalgie                                                                                | Artralgie                                                                                                                                                                                                                                     |                                                  |                           |                                                                                                                                                                                                       |
| <u>Voedings- en</u>                                     | Stijging van                                                                                         | Anorexie,                                                                                                                                                                                                                                     |                                                  |                           | Daling van het                                                                                                                                                                                        |

|                                                                                |                                                                    |                                                                                                                                |                                                               |  |                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>stofwisselings-<br/>stoornissen</u>                                         | het<br>bloedkalium-<br>gehalte                                     | verminderde<br>eetlust                                                                                                         |                                                               |  | bloednatriumgehalte                                                                                                                  |
| <u>Bloedvat-<br/>aandoeningen</u>                                              | Hypotensie,<br>orthostatische<br>bloeddruk<br>verlaagd,<br>syncope | Blozen                                                                                                                         | Vasculaire<br>stenose,<br>hypoperfusie,<br>vasculitis         |  | Fenomeen van<br>Raynaud                                                                                                              |
| <u>Algemene<br/>aandoeningen<br/>en<br/>toedienings-<br/>plaatsstoornissen</u> | Borstpijn,<br>vermoeidheid                                         | Pyrexie                                                                                                                        | Asthenie                                                      |  |                                                                                                                                      |
| <u>Immuunsysteem-<br/>aandoeningen</u>                                         |                                                                    |                                                                                                                                |                                                               |  | Anafylactische of<br>anafylactoïde<br>reacties,<br>toename van<br>antinucleaire<br>antilichamen                                      |
| <u>Lever- en gal-<br/>aandoeningen</u>                                         |                                                                    | Stijging van<br>leverenzymen<br>en/of van het<br>geconjugeerd<br>bilirubine,                                                   | Cholestatische<br>geelzucht,<br>hepatocellu-<br>laire letsels |  | Acute<br>leverinsufficiëntie,<br>cholestatische of<br>cytolytische<br>hepatitis (een fatale<br>afloop<br>was zeer<br>uitzonderlijk), |
| <u>Voortplantings-<br/>stelsel-<br/>en borstaan-<br/>doeningen</u>             |                                                                    | Voorbijgaande<br>erectiele<br>impotentie,<br>verminderde<br>libido                                                             |                                                               |  | Gynaecomastie                                                                                                                        |
| <u>Psychische<br/>stoornissen</u>                                              |                                                                    | Depressieve<br>stemming, angst,<br>zenuwachtigheid,<br>rusteloosheid,<br>slaapstoornissen<br>waaronder<br>somnia, somnolentie, | Verwarde<br>toestand                                          |  | Concentratiestoornis<br>sen                                                                                                          |

#### 4.9 Overdosering

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

## 5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: ACE-remmers, enkelvoudig, ATC code C09BA05

#### Werkingsmechanisme

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

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

#### Farmacodynamische effecten

Antihypertensieve eigenschappen:

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

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

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

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

Hartinsufficiëntie:

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

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

##### Cardiovasculaire preventie/nefroprotectie:

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

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

### De HOPE studie: Belangrijkste resultaten

|                                                      | Ramipril       | Placebo        | Relatief risico<br>(95%<br>interval) | p-<br>waarde     |
|------------------------------------------------------|----------------|----------------|--------------------------------------|------------------|
|                                                      | %              | %              | confidentie-                         |                  |
| <b>Alle patiënten</b>                                | <b>n=4.645</b> | <b>N=4.652</b> |                                      |                  |
| <b>Primaire gecombineerde<br/>fenomenen</b>          | <b>14,0</b>    | <b>17,8</b>    | <b>0,78 (0,70-0,86)</b>              | <b>&lt;0,001</b> |
| <i>Myocardinfarct</i>                                | 9,9            | 12,3           | 0,80 (0,70-0,90)                     | <0,001           |
| <i>Overlijden door cardiovasculaire<br/>oorzaken</i> | 6,1            | 8,1            | 0,74 (0,64-0,87)                     | <0,001           |
| <i>CVA</i>                                           | 3,4            | 4,9            | 0,68 (0,56-0,84)                     | <0,001           |
| <b>Secundaire eindpunten</b>                         |                |                |                                      |                  |
| <i>Overlijden door om het even<br/>welke oorzaak</i> | 10,4           | 12,2           | 0,84 (0,75-0,95)                     | 0,005            |
| <i>Behoefte aan revascularisatie</i>                 | 16,0           | 18,3           | 0,85 (0,77-0,94)                     | 0,002            |
| <i>Hospitalisatie voor instabiele<br/>angina</i>     | 12,1           | 12,3           | 0,98 (0,87-1,10)                     | NS               |
| <i>Hospitalisatie voor<br/>hartinsufficiëntie</i>    | 3,2            | 3,5            | 0,88 (0,70-1,10)                     | 0,25             |
| <i>Complicaties gerelateerd aan<br/>diabetes</i>     | 6,4            | 7,6            | 0,84 (0,72-0,98)                     | 0,03             |

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

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

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

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

#### Secundaire preventie na acuut myocardinfarct

In de AIRE studie werden meer dan 2.000 patiënten met voorbijgaande/persisterende klinische tekenen van hartinsufficiëntie na gedocumenteerd myocardinfarct ingesloten. De behandeling met ramipril werd gestart 3 tot 10 dagen na het acuut myocardinfarct. De studie toonde aan dat, na een gemiddelde follow-up van 15 maanden, de mortaliteit bij de patiënten behandeld met ramipril 16,9 %

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

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Farmacokinetiek en metabolisme

#### Absorptie

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

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

#### Distributie

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

#### Metabolisme

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

#### Eliminatie

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

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

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

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

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

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

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

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

## **6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

[Nationaal te implementeren]

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

[Nationaal te implementeren]

### **6.3 Houdbaarheid**

[Nationaal te implementeren]

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

[Nationaal te implementeren]

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

[Nationaal te implementeren]

### **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**

[Zie Bijlage I - Nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

{tel}

{fax}

{e-mail}

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

[Nationaal te implementeren]

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

[Nationaal te implementeren]

## **10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

[Nationaal te implementeren]

## **ETIKETTERING**

## **GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

### **BUITENVERPAKKING**

#### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

TRITACE en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 1,25 mg tabletten  
TRITACE en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 2,5 mg tabletten  
TRITACE en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 5 mg tabletten  
TRITACE en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 10 mg tabletten

TRITACE en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 1,25 mg capsules, hard  
TRITACE en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 2,5 mg capsules, hard  
TRITACE en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 5 mg capsules, hard  
TRITACE en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 10 mg capsules, hard

[Zie Bijlage I - Nationaal te implementeren]

ramipril

#### **2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

[Nationaal te implementeren]

#### **3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

[Nationaal te implementeren]

#### **4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Tablet

Capsule, hard

[Nationaal te implementeren]

#### **5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik.

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

#### **6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen VOOR DE BEWARING**

[Nationaal te implementeren]

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[Zie Bijlage I - Nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

{Tel}

{fax}

{e-mail}

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

[Nationaal te implementeren]

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

[Nationaal te implementeren]

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

[Nationaal te implementeren]

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

[Nationaal te implementeren]

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

TRITACE en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 1,25 mg tabletten  
TRITACE en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 2,5 mg tabletten  
TRITACE en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 5 mg tabletten  
TRITACE en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 10 mg tabletten

TRITACE en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 1,25 mg capsules, hard  
TRITACE en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 2,5 mg capsules, hard  
TRITACE en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 5 mg capsules, hard  
TRITACE en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 10 mg capsules, hard

[Zie Bijlage I - Nationaal te implementeren]

ramipril

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[Zie Bijlage I - Nationaal te implementeren]

{Naam}

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

## **BIJSLUITER**

## BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

TRITACE en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 1,25 mg tabletten

TRITACE en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 2,5 mg tabletten

TRITACE en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 5 mg tabletten

TRITACE en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 10 mg tabletten

TRITACE en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 1,25 mg capsules, hard

TRITACE en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 2,5 mg capsules, hard

TRITACE en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 5 mg capsules, hard

TRITACE en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 10 mg capsules, hard

[Zie Bijlage I - Nationaal te implementeren]

Ramipril

**Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het innemen van dit geneesmiddel.**

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Het kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

### In deze bijsluiter

1. Wat is TRITACE en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u TRITACE inneemt
3. Hoe wordt TRITACE ingenomen
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u TRITACE
6. Aanvullende informatie

## 1. WAT IS TRITACE EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

TRITACE bevat een geneesmiddel dat ramipril wordt genoemd. Dit behoort tot een groep van geneesmiddelen die “ACE-remmers” (Angiotensine-Conversie-Enzym remmers) worden genoemd.

TRITACE werkt door:

- in uw lichaam de productie van stoffen die uw bloeddruk verhogen, te verminderen.
- uw bloedvaten te ontspannen en te verwijden
- het voor uw hart gemakkelijker te maken om het bloed rond te pompen in uw lichaam.

TRITACE kan gebruikt worden:

- om een hoge bloeddruk (hypertensie) te behandelen
- om het risico op een hartaanval of beroerte te verminderen
- om het risico op de verergering van nierproblemen te verminderen of uit te stellen (ongeacht of u al dan niet diabetes hebt)
- om uw hart te behandelen als uw hart het bloed niet voldoende kan pompen naar de rest van uw lichaam (hartinsufficiëntie)
- als behandeling na een hartaanval (myocardinfarct) gecompliceerd met hartinsufficiëntie.

## 2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U TRITACE INNEEMT

### Neem TRITACE niet in:

- Als u allergisch (overgevoelig) bent voor ramipril, voor een andere ACE-remmer of voor één van de andere bestanddelen van TRITACE vermeld in de rubriek 6.  
Teken van een allergische reactie kunnen omvatten: huiduitslag, slik- of ademhalingsmoeilijkheden, zwelling van de lippen, het gelaat, de keel of de tong
- Als u ooit een ernstige allergische reactie hebt gehad, “angio-oedeem” genaamd. De tekenen omvatten jeuk, netelroos (urticaria), rode strepen op de handen, de voeten en de keel, zwelling van de keel en de tong, zwelling rond de ogen en de lippen, ademhalings- en slikmoeilijkheden
- Als u dialyse of een ander type bloedfiltratie krijgt. Afhankelijk van het apparaat dat wordt gebruikt, kan TRITACE niet geschikt zijn voor u
- Als u nierproblemen hebt waarbij de bloedtoevoer naar uw nier verminderd is (stenose van de nierarterie)
- Tijdens de **laatste 6 maanden van de zwangerschap** (zie rubriek hieronder “Zwangerschap en borstvoeding”).
- Als uw bloeddruk abnormaal laag of instabiel is. Uw arts zal dit moeten beoordelen.

Neem TRITACE niet in als één van de bovenstaande waarschuwingen op u van toepassing is. Als u twijfelt, raadpleeg uw arts voordat u TRITACE inneemt.

### Wees extra voorzichtig met TRITACE

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel inneemt:

- Als u hart-, lever- of nierproblemen hebt
- Als u veel lichaamszouten of -vloeistoffen hebt verloren ((omdat u misselijk bent geweest (braken), diarree hebt gehad, meer hebt gezweet dan gewoonlijk, een zoutarm dieet volgt, gedurende lange tijd diuretica (plastabletten) hebt ingenomen of dialyse hebt ondergaan)).
- Als u een behandeling zult ondergaan om uw allergie op bijen- of wespensteken te verminderen (desensibilisatie)
- Als u een verdovingsmiddel toegediend zult krijgen. Dit kan toegediend worden voor een operatie of een tandheelkundige ingreep. Het kan nodig zijn om de dag ervoor te stoppen met uw TRITACE behandeling. Vraag uw arts om advies.
- Als u grote hoeveelheden kalium in uw bloed hebt (aangetoond in de resultaten van bloedtesten)
- Als u een collageenziekte hebt zoals sclerodermie of systemische lupus erythematoses.
- Vertel uw arts als u denkt dat u zwanger bent of als u zwanger zou kunnen worden. Het gebruik van TRITACE wordt niet aanbevolen tijdens de eerste drie maanden van de zwangerschap en kan ernstige nadelige effecten voor de baby hebben bij gebruik vanaf een zwangerschapsduur van drie maanden, zie ook rubriek “Zwangerschap en borstvoeding”.

### *Kinderen*

Het gebruik van TRITACE is niet aanbevolen bij kinderen en adolescenten onder de 18 jaar aangezien er geen informatie beschikbaar is over deze populatie.

Als één van de bovenstaande waarschuwingen op u van toepassing is (of als u twijfelt), raadpleeg uw arts voordat u TRITACE inneemt.

### Inname van TRITACE met andere geneesmiddelen

Vertel uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen (waaronder kruidengeneesmiddelen). De reden hiervoor is dat TRITACE een invloed kan hebben op de manier waarop andere geneesmiddelen werken. Omgekeerd kunnen sommige geneesmiddelen een invloed hebben op de manier waarop TRITACE werkt.

Informeer uw arts als u één van de volgende geneesmiddelen inneemt. Ze kunnen ervoor zorgen dat TRITACE minder goed werkt:

- Geneesmiddelen die gebruikt worden om pijn en ontsteking te verminderen (bijv. niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs) zoals ibuprofen of indometacine en aspirine)
- Geneesmiddelen die gebruikt worden voor de behandeling van een lage bloeddruk, shock, hartinsufficiëntie, astma of allergieën zoals efedrine, noradrenaline of adrenaline. Uw arts zal uw bloeddruk moeten controleren.

Informeer uw arts als u één van de volgende geneesmiddelen inneemt. Ze kunnen de kans op bijwerkingen verhogen als u ze inneemt samen met TRITACE:

- Geneesmiddelen die gebruikt worden om pijn en ontsteking te verminderen (bijv. niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs) zoals ibuprofen of indometacine en aspirine)
- Geneesmiddelen voor kanker (chemotherapie)
- Geneesmiddelen om de afstoting van organen na een transplantatie te verhinderen, zoals ciclosporine
- Diuretica (plastabletten) zoals furosemide
- Geneesmiddelen die de hoeveelheid kalium in uw bloed kunnen verhogen zoals spironolacton, triamteren, amiloride, kaliumzouten, en heparine (om het bloed te verdunnen)
- Steroïden gebruikt voor ontsteking zoals prednisolon
- Allopurinol (gebruikt om de urinezuurspiegel in uw bloed te verlagen)
- Procaïnamide (voor hartritmestoornissen)

Informeer uw arts als u één van de volgende geneesmiddelen inneemt. Ze kunnen beïnvloed zijn door TRITACE:

- Geneesmiddelen voor diabetes zoals orale glucoseverlagende geneesmiddelen en insuline. TRITACE kan uw bloedsuikerspiegel verlagen. Controleer uw bloedsuikerspiegel strikt terwijl u TRITACE inneemt
- Lithium (voor mentale problemen). TRITACE kan de hoeveelheid lithium in uw bloed verhogen. Uw arts zal de hoeveelheid lithium in uw bloed strikt moeten controleren.

Als één van de bovenstaande waarschuwingen op u van toepassing is (of als u twijfelt), raadpleeg uw arts voordat u TRITACE inneemt.

### **Inname van TRITACE met voedsel en alcohol**

- Het drinken van alcohol samen met TRITACE kan u duizelig of ijlhoofdig maken. Als u ongerust bent hoeveel u mag drinken terwijl u TRITACE inneemt, bespreek dit met uw arts aangezien bloeddrukverlagende geneesmiddelen en alcohol bijkomende effecten kunnen hebben.
- TRITACE mag ingenomen worden met of zonder voedsel.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Vertel uw arts als u denkt dat u zwanger bent (of zwanger zou kunnen worden).

TRITACE mag tijdens de eerste 12 weken van de zwangerschap niet ingenomen worden en in het geheel niet na de 13<sup>de</sup> week, aangezien het gebruik ervan tijdens de zwangerschap mogelijke letsels kan veroorzaken bij uw baby.

Als u zwanger wordt tijdens een behandeling met TRITACE, informeer uw arts onmiddellijk.

Voorafgaand aan een geplande zwangerschap zal u een ander geschikt bloeddrukverlagend middel in plaats van TRITACE worden voorgeschreven

U mag geen TRITACE innemen als u borstvoeding geeft.

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel inneemt.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

U kan zich duizelig voelen terwijl u TRITACE inneemt. Dit is meer waarschijnlijk als u de behandeling met TRITACE start of als u een hogere dosis begint in te nemen. Als dit gebeurt, bestuur geen voertuig of gebruik geen werktuigen of machines.

### 3. HOE WORDT TRITACE INGENOMEN

Volg bij het innemen van TRITACE steeds nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker.

#### **Hoe dit geneesmiddel innemen**

- Neem dit geneesmiddel in via de mond, elke dag op hetzelfde tijdstip.
- Slik de tabletten/capsules in hun geheel in met een beetje vloeistof.
- Kauw of plet de tabletten/capsules niet.

#### **Hoeveel innemen**

##### *Behandeling van hoge bloeddruk*

- De gebruikelijke startdosis is 1,25 mg of 2,5 mg eenmaal daags.
- Uw arts zal de hoeveelheid die u moet innemen, aanpassen tot uw bloeddruk onder controle is.
- De maximale dosis is 10 mg eenmaal daags.
- Als u reeds diuretica (plastabletten) inneemt, kan uw arts de hoeveelheid diureticum die u inneemt, verlagen of stopzetten voordat u de behandeling met TRITACE start.

##### *Om het risico op een hartaanval of beroerte te verlagen*

- De gebruikelijke startdosis is 2,5 mg eenmaal daags.
- Uw arts kan daarna beslissen om de hoeveelheid die u inneemt, te verhogen.
- De gebruikelijke dosis is 10 mg eenmaal daags.

##### *Behandeling om de verergering van nierproblemen te verminderen of uit te stellen*

- U kan starten met een dosis van 1,25 mg of 2,5 mg eenmaal daags.
- Uw arts zal de hoeveelheid die u moet innemen, aanpassen.
- De gebruikelijke dosis is 5 mg of 10 mg eenmaal daags.

##### *Behandeling van hartinsufficiëntie*

- De gebruikelijke startdosis is 1,25 mg eenmaal daags.
- Uw arts zal de hoeveelheid die u moet innemen, aanpassen.
- De maximale dosis is 10 mg per dag. Twee toedieningen per dag zijn te verkiezen.

##### *Behandeling nadat u een hartaanval hebt gehad*

- De gebruikelijke startdosis is 1,25 mg eenmaal daags tot 2,5 mg tweemaal daags.
- Uw arts zal de hoeveelheid die u moet innemen, aanpassen.
- De gebruikelijke dosis is 10 mg per dag. Twee toedieningen per dag zijn te verkiezen.

##### *Oudere patiënten*

Uw arts zal de aanvangsdosis verlagen en uw behandeling trager aanpassen.

#### **Wat u moet doen als u meer van TRITACE heeft ingenomen dan u zou mogen**

Raadpleeg een arts of ga onmiddellijk naar de spoedgevallendienst van het dichtstbijzijnde ziekenhuis. Rijd niet zelf naar het ziekenhuis, laat u brengen door iemand anders of bel een ziekenwagen. Neem de verpakking van het geneesmiddel mee. Zo zal de arts weten wat u hebt ingenomen.

#### **Wat u moet doen wanneer u bent vergeten TRITACE in te nemen**

- Als u een dosis bent vergeten, neem dan uw normale dosis wanneer het bijna tijd is.
- Neem geen dubbele dosis om een vergeten tablet/capsule in te halen.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit geneesmiddel, vraag dan uw arts of apotheker.

### 4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan TRITACE bijwerkingen veroorzaken hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

**Stop de inname van TRITACE en raadpleeg onmiddellijk een arts als u één van de volgende ernstige bijwerkingen waarneemt – u kan een dringende medische behandeling nodig hebben:**

- Zwelling van het gelaat, de lippen of de keel waardoor u slik- of ademhalingsmoeilijkheden kan hebben, alsook jeuk en huiduitslag. Dit kan een teken zijn van een ernstige allergische reactie op TRITACE
- Ernstige huidreacties waaronder huiduitslag, zweren in uw mond, verergering van een vooraf bestaande huidziekte, roodheid, blaarvorming of loskomen van de huid (zoals Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse of erythema multiforme).

**Informeer onmiddellijk uw arts als u het volgende ondervindt:**

- Een snellere hartslag, onregelmatige of krachtige hartslagen (hartkloppingen: palpitations), borstpijn, een beklemmend gevoel in uw borst, of ernstigere problemen waaronder een hartaanval en een beroerte.
- Kortademigheid of hoest. Dit zouden tekenen kunnen zijn van longproblemen.
- Gemakkelijker blauwe plekken hebben, langer bloeden dan normaal, elk teken van bloeding (bijv. tandvlesbloeding), purperen vlekjes, vlekken op de huid of gemakkelijker infecties krijgen dan gewoonlijk, keelpijn en koorts, zich moe, zwak of duizelig voelen of een bleke huid hebben. Dit kunnen tekenen zijn van problemen met uw bloed of uw beenmerg.
- Ernstige maagpijn die kan uitstralen naar uw rug. Dit kan een teken van pancreatitis zijn (ontsteking van de pancreas).
- Koorts, rillingen, vermoeidheid, verminderde eetlust, maagpijn, misselijkheid, gele verkleuring van uw huid of ogen (geelzucht). Dit kunnen tekens zijn van leverproblemen zoals hepatitis (ontsteking van de lever) of leveraantasting.

**Andere bijwerkingen omvatten:**

Informeer uw arts als één van de volgende symptomen ernstig wordt of langer dan enkele dagen duurt.

**Vaak** (komen voor bij minder dan 1 op 10 mensen)

- Hoofdpijn, zich moe voelen
- Zich duizelig voelen. Dit is meer waarschijnlijk als u de behandeling met TRITACE start of als u een hogere dosis begint in te nemen
- Flauwvallen, hypotensie (abnormaal lage bloeddruk), in het bijzonder als u snel rechtstaat of gaat rechtop zitten
- Droge prikkelhoest, ontsteking van uw sinussen (sinusitis) of bronchitis, kortademigheid
- Maag- of darmpijn, diarree, indigestie, gevoel van misselijkheid
- Huiduitslag met of zonder verheven zone
- Borstpijn
- Krampen of pijn in uw spieren
- Bloedtesten die meer kalium dan gewoonlijk in uw bloed tonen

**Soms** (komen voor bij minder dan 1 op 100 mensen)

- Evenwichtsstoornissen (vertigo)
- Jeuk en ongewone huidgevoelens zoals doofheid, tinteling, prikkeling, een brandend of kriebelend gevoel op uw huid (paresthesie)
- Een verminderde smaak of een verandering van de smaak
- Slaapstoornissen
- Zich depressief, angstig, zenuwachtiger of voelen dan gewoonlijk, of rusteloosheid
- Een verstopte neus, ademhalingsmoeilijkheden of verergering van astma
- Een zwelling in uw darmen die “intestinaal angio-oedeem” wordt genoemd en die gekenmerkt wordt door symptomen zoals buikpijn, braken en diarree
- Zure oprispingen, constipatie of droge mond
- Meer plassen dan gewoonlijk over de loop van een dag
- Meer zweten dan gewoonlijk
- Verlies van eetlust of verminderde eetlust (anorexie)
- Toegenomen of onregelmatige hartslagen.
- Gezwollen armen en benen. Dit kan een teken zijn dat uw lichaam meer water vasthoudt dan gewoonlijk.

- Blozen
- Wazig zicht
- Pijn in uw gewrichten
- Koorts
- Seksuele impotentie bij mannen, verminderde seksuele libido bij mannen of vrouwen
- Een verhoogd aantal van bepaalde witte bloedcellen (eosinofilie) aangetoond tijdens een bloedtest
- Bloedtesten die veranderingen tonen in de manier waarop uw lever, pancreas of nieren werken.

**Zelden** (komen voor bij minder dan 1 op 1000 mensen)

- Zich beverig of verward voelen
- Een rode en gezwollen tong
- Ernstige afschilfering of vervelling van de huid, jeukende huiduitslag met bulten
- Nagelproblemen (bijv. het verlies van nagelsubstantie en loslating van een nagel uit zijn nagelbed)
- Huiduitslag of blauwe plekken
- Vlekken op uw huid en koude ledematen
- Rode, jeukende, gezwollen of waterige ogen
- Gehoorstoornissen en oorsuizingen
- Zich zwak voelen
- Bloedtesten die een daling van het aantal rode bloedcellen, het aantal witte bloedcellen of het aantal plaatjes tonen of die een daling van hemoglobine tonen

**Zeer zelden** (komen voor bij minder dan 1 op 10.000 mensen)

- Gevoeliger zijn voor zonlicht dan gewoonlijk

#### **Andere bijwerkingen die gerapporteerd werden:**

Informeer uw arts als één van de volgende bijwerkingen ernstig wordt of langer dan enkele dagen aanhoudt.

- Concentratiestoornissen
- Een gezwollen mond
- Bloedtesten die te weinig bloedcellen in uw bloed tonen
- Bloedtesten die minder natrium dan gewoonlijk in uw bloed tonen
- Vingers en tenen die veranderen van kleur als u kou hebt en die daarna tintelen of pijnlijk zijn als u opwarmt (fenomeen van Raynaud)
- Borstvergroting bij mannen
- Vertraagde of verstoorde reacties
- Een brandend gevoel
- Verandering in de manier waarop dingen ruiken
- Haarverlies.

Als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

## **5. HOE BEWAART U TRITACE**

[Nationaal te implementeren]

## **6. AANVULLENDE INFORMATIE**

### **Wat bevat TRITACE**

[Nationaal te implementeren]

**Hoe ziet TRITACE er uit en wat is de inhoud van de verpakking**

Tabletten, capsules, hard

[Nationaal te implementeren]

**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant**

[Zie Bijlage I - Nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

{tel}

{fax}

{email}

**Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EEA onder de volgende namen:**

Oostenrijk:

Tritace 1.25 mg Tabletten, Tritace 2.5 mg Tabletten, Tritace 5 mg Tabletten, Tritace 10 mg Tabletten

Hypren 1.25 mg Kapseln, Hypren 2.5 mg Kapseln, Hypren 5 mg Kapseln,

Hypren 10 mg Tabletten

België:

Tritace 1,25 mg tabletten/comprimés/ Tabletten, Tritace 2,5 mg tabletten/comprimés/ Tabletten ,

Tritace 5 mg tabletten/comprimés/ Tabletten , Tritace 10 mg tabletten/comprimés/ Tabletten ,

Tritace 10 mg capsules/gellules/Kapseln

Ramace 1,25 mg tabletten/comprimés/ Tabletten , Ramace 2,5 mg tabletten/comprimés/ Tabletten ,

Ramace 5 mg tabletten/comprimés/ Tabletten

Bulgarije:

Tritace 2.5 mg таблетки, Tritace 5 mg таблетки, Tritace 10 mg таблетки

Cyprus:

Triatec 2.5 mg δισκία, Triatec 5 mg δισκία, Triatec 10 mg δισκία

Republiek Tsjechië:

Tritace 1.25 mg tablety, Tritace 2.5 mg tablety, Tritace 5 mg tablety, Tritace 10 mg tablety

Ramipril Winthrop 1.25 mg tobolky, Ramipril Winthrop 2.5 mg tobolky, Ramipril Winthrop 5 mg tobolky,

Denemarken:

Triatec 1.25 mg tabletter, Triatec 2.5 mg tabletter, Triatec 5 mg tabletter,

Triatec 10 mg kapsler

Estland :

Cardace 2.5 mg tabletid, Cardace 5 mg tabletid, Cardace 10 mg tabletid

Finland:

Cardace 1.25 mg tabletit, Cardace 2.5 mg tabletit, Cardace 5 mg tabletit, Cardace 10 mg tabletit,

Cardace 10 mg kapselit

Ramipril Medgenerics 1.25 mg tabletit, Ramipril Medgenerics 2.5 mg tabletit, Ramipril Medgenerics

5 mg tabletit, Ramipril Medgenerics 10 mg tabletit

Frankrijk:

Triatec 1.25 mg comprimés, Triatec 2.5 mg comprimés, Triatec 5 mg comprimés, Triatec 10 mg comprimés

Triateckit 2.5 mg comprimés, Triateckit 5 mg comprimés, Triateckit 10 mg comprimés

Ramikit 2.5 mg comprimés, Ramikit 5 mg comprimés, Ramikit 10 mg comprimés

Triatec faible 1.25 mg gélules  
Triatec 2.5 mg gélules, Triatec 5 mg gélules  
Ramipril Winthrop 1.25 mg comprimés, Ramipril Winthrop 2.5 mg comprimés, Ramipril Winthrop 5 mg comprimés, Ramipril Winthrop 10 mg comprimés

Duitsland:

Delix 2.5 mg Tabletten, Delix 5 mg Tabletten, Delix 10 mg Tabletten  
Delix Protect Startset  
Ramilich 2.5 mg Tabletten, Ramilich 5 mg Tabletten, Ramilich 10 mg Tabletten  
Ramilich Startset  
Delix 1.25 mg Tabletten,  
Delix 1.25 mg Kapseln, Delix 2.5 mg Kapseln, Delix 5 mg Kapseln, Delix 10 mg Kapseln  
Vesdil 1.25 mg Kapseln, Vesdil 2.5 mg Kapseln, Vesdil 5 mg Kapseln,  
Vesdil 1.25 mg Tabletten, Vesdil 2.5 mg Tabletten  
Vesdil N 2.5 mg Tabletten, Vesdil N 5 mg Tabletten  
Vesdil 5 mg Tabletten  
Vesdil Protect 10 mg Tabletten

Griekenland:

Triatec 1.25 mg δισκία, Triatec 2.5 mg δισκία, Triatec 5 mg δισκία

Hongarije:

Tritace Mite 1.25 mg tabletta  
Tritace 2.5 mg tabletta, Tritace 5 mg tabletta, Tritace 10 mg tabletta  
Ramipril Prevent 1.25 mg tabletta, Ramipril Prevent 2.5 mg tabletta, Ramipril Prevent 5 mg tabletta, Ramipril Prevent 10 mg tabletta  
Ramiwin 1.25 mg tabletta, Ramiwin 2.5 mg tabletta, Ramiwin 5 mg tabletta, Ramiwin 10 mg tabletta

Ierland:

Tritace 1.25 mg tablets, Tritace 2.5 mg tablets, Tritace 5 mg tablets, Tritace 10 mg tablets,  
Tritace 1.25 mg capsules, Tritace 2.5 mg capsules, Tritace 5 mg capsules, Tritace 10 mg capsules  
Loavel 1.25 mg tablets, Loavel 2.5 mg tablets, Loavel 5 mg tablets, Loavel 10 mg tablets,  
Loavel 1.25 mg capsules, Loavel 2.5 mg capsules, Loavel 5 mg capsules, Loavel 10 mg capsules  
Ramipril 1.25 mg tablets, Ramipril 2.5 mg tablets, Ramipril 5 mg tablets, Ramipril 10 mg tablets,  
Ramipril 1.25 mg capsules, Ramipril 2.5 mg capsules, Ramipril 5 mg capsules, Ramipril 10 mg capsules

Italië:

Triatec 1.25 mg compresse, Triatec 2.5 mg compresse, Triatec 5 mg compresse, Triatec 10 mg compresse  
Ramipril sanofi-aventis 2.5 mg compresse, Ramipril sanofi-aventis 5 mg compresse, Ramipril sanofi-aventis 10 mg compresse  
Unipril 1.25 mg compresse, Unipril 2.5 mg compresse, Unipril 5 mg compresse, Unipril 10 mg compresse  
Quark 1.25 mg compresse, Quark 2.5 mg compresse, Quark 5 mg compresse, Quark 10 mg compresse

Letland:

Cardace 2.5 mg tablettes, Cardace 5 mg tablettes, Cardace 10 mg tablettes

Litouwen:

Cardace 2.5 mg tabletès, Cardace 5 mg tabletès, Cardace 10 mg tabletès

Luxemburg:

Tritace 1,25 mg tabletten/comprimés/ Tabletten, Tritace 2,5 mg tabletten/comprimés/ Tabletten ,  
Tritace 5 mg tabletten/comprimés/ Tabletten, Tritace 10 mg tabletten/comprimés/ Tabletten ,  
Tritace 10 mg capsules/gellules/Kapseln

Ramace 1,25 mg tabletten/comprimés/ Tabletten , Ramace 2,5 mg tabletten/comprimés/ Tabletten ,  
Ramace 5 mg tabletten/comprimés/ Tabletten

Nederland:

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

Noorwegen:

Triatec 1.25 mg tabletter, Triatec 2.5 mg tabletter, Triatec 5 mg tabletter, Triatec 10 mg tabletter,  
Triatec 10 mg capsules,  
Ramipril Winthrop 1.25 mg tabletter, Ramipril Winthrop 2.5 mg tabletter, Ramipril Winthrop 5 mg  
tabletter, Ramipril Winthrop 10 mg tabletter

Polen:

Tritace 2.5 mg tabletki, Tritace 5 mg tabletki, Tritace 10 mg tabletki

Portugal:

Triatec 1.25 mg comprimidos, Triatec 2.5 mg comprimidos, Triatec 5 mg comprimidos, Triatec 10 mg  
comprimidos,  
Triatec 1.25 mg cápsulas, Triatec 2.5 mg cápsulas, Triatec 5 mg cápsulas, Triatec 10 mg cápsulas

Roemenië:

Tritace 2.5 mg comprimate, Tritace 5 mg comprimate, Tritace 10 mg comprimate  
Zenra 2.5 mg comprimate, Zenra 5 mg comprimate, Zenra 10 mg comprimate

Slovakije:

Tritace 1.25 mg tablety, Tritace 2.5 mg tablety, Tritace 5 mg tablety, Tritace 10 mg tablety

Slovenië:

Tritace 1.25 mg tablete, Tritace 2.5 mg tablete, Tritace 5 mg tablete, Tritace 10 mg tablete

Spanje:

Tritace 1.25 mg tablete, Tritace 2.5 mg tablete, Tritace 5 mg tablete, Tritace 10 mg tablete

Zweden:

Triatec 1.25 mg tabletter, Triatec 2.5 mg tabletter, Triatec 5 mg tabletter, Triatec 10 mg tabletter,  
Triatec Hope tabletter  
Triatec start tabletter  
Ramipril Winthrop 1.25 mg tabletter, Ramipril Winthrop 2.5 mg tabletter, Ramipril Winthrop 5 mg  
tabletter, Ramipril Winthrop 10 mg tabletter  
Pramace 1.25 mg tabletter, Pramace 2.5 mg tabletter, Pramace 5 mg tabletter, Pramace 10 mg  
tabletter,  
Pramace 10 mg kapslar

Verenigd Koninkrijk:

Tritace 1.25 mg tablets, Tritace 2.5 mg tablets, Tritace 5 mg tablets, Tritace 10 mg tablets,  
Tritace 1.25 mg capsules, Tritace 2.5 mg capsules, Tritace 5 mg capsules, Tritace 10 mg capsules  
Tritace Titration Pack capsules,  
Tritace Titration Pack tablets

**Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in {MM/JJJJ}**

[Nationaal te implementeren]

Deze bijsluiter bevat niet alle informatie in verband met uw geneesmiddel. Als u vragen hebt of als u  
twijfelt over iets, raadpleeg dan uw arts of apotheker.