

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hypren 1,25 mg - Kapseln

Hypren 2,5 mg - Kapseln

Hypren 5 mg - Kapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hypren 1,25 mg - Kapsel enthält 1,25 mg Ramipril.

Jede Hypren 2,5 mg - Kapsel enthält 2,5 mg Ramipril.

Jede Hypren 5 mg - Kapsel enthält 5 mg Ramipril.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapseln

Hypren 1,25 mg - Kapseln:

Hartkapseln, Oberteil: gelb opak, Unterteil: weiß opak, die eine weiße Pulvermischung enthalten.

Hypren 2,5 mg - Kapseln:

Hartkapseln, Oberteil: orange opak, Unterteil: weiß opak, die eine weiße Pulvermischung enthalten.

Hypren 5 mg - Kapseln:

Hartkapseln, Oberteil: rot opak, Unterteil: weiß opak, die eine weiße Pulvermischung enthalten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hypren - Kapseln werden angewendet bei Erwachsenen zur:

- Behandlung der Hypertonie
- Kardiovaskulären Prävention:
Senkung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität bei Patienten mit:
 - manifester atherothrombotischer kardiovaskulärer Erkrankung (vorausgegangene koronare Herzerkrankung oder zerebraler Insult oder periphere arterielle Verschlusskrankheit) oder
 - Diabetes und zusätzlich mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor (siehe Abschnitt 5.1).
- Behandlung von Nierenerkrankungen:
 - beginnende glomeruläre diabetische Nephropathie mit Mikroalbuminurie,
 - manifeste glomeruläre diabetische Nephropathie mit Makroproteinurie bei Patienten mit mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor (siehe Abschnitt 5.1),
 - manifeste glomeruläre nicht diabetische Nephropathie mit Makroproteinurie ≥ 3 g/Tag (siehe Abschnitt 5.1).
- Behandlung der symptomatischen Herzinsuffizienz

- Sekundären Prävention nach akutem Myokardinfarkt:
Reduktion der Mortalität ab der Akutphase eines Myokardinfarkts bei Patienten mit klinischen Anzeichen einer Herzinsuffizienz, wobei die Therapie mehr als 48 Stunden nach dem akuten Myokardinfarkt begonnen wird.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Hypertonie

Die Dosis wird entsprechend dem Patientenprofil (siehe Abschnitt 4.4) und den Blutdruckwerten individuell eingestellt. Hypren kann als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Antihypertensiva verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1).

Anfangsdosis

Die Behandlung mit Hypren wird einschleichend begonnen. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 2,5 mg täglich.

Bei Patienten mit erhöhter Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems kann es nach Einnahme der Anfangsdosis zu einem übermäßigen Blutdruckabfall kommen. Bei diesen Patienten wird eine Anfangsdosis von 1,25 mg empfohlen. Die Behandlung ist unter medizinischer Überwachung einzuleiten (siehe Abschnitt 4.4).

Dosiseinstellung und Erhaltungsdosis

Die Dosis kann in Intervallen von zwei bis vier Wochen verdoppelt werden, um die Zielvorgabe des Blutdrucks schrittweise zu erreichen. Die zulässige Höchstdosis Hypren beträgt 10 mg täglich. Die Dosis wird üblicherweise einmal täglich eingenommen.

Kardiovaskuläre Prävention

Anfangsdosis

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 2,5 mg Hypren einmal täglich.

Dosiseinstellung und Erhaltungsdosis

Die Dosis wird abhängig von der Verträglichkeit des Wirkstoffs schrittweise gesteigert. Empfohlen wird eine Dosisverdoppelung nach ein bis zwei Behandlungswochen und – nach weiteren zwei bis drei Wochen – eine Erhöhung auf die angestrebte Erhaltungsdosis von 10 mg Hypren einmal täglich.

Siehe auch die Dosierung bei Patienten unter Diuretika weiter unten.

Behandlung von Nierenerkrankungen

Patienten mit Diabetes und Mikroalbuminurie:

Anfangsdosis

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 1,25 mg Hypren einmal täglich.

Dosiseinstellung und Erhaltungsdosis

Die Dosis wird abhängig von der Verträglichkeit des Wirkstoffs schrittweise gesteigert. Empfohlen wird eine Verdoppelung der einmal täglich verabreichten Dosis auf 2,5 mg nach zwei Wochen und auf 5 mg nach weiteren zwei Wochen.

Patienten mit Diabetes und zusätzlich mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor:

Anfangsdosis

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 2,5 mg Hypren einmal täglich.

Dosiseinstellung und Erhaltungsdosis

Die Dosis wird abhängig von der Verträglichkeit des Wirkstoffs schrittweise gesteigert. Empfohlen wird eine Verdopplung der Tagesdosis auf 5 mg Hypren nach ein bis zwei Wochen und dann auf 10 mg Hypren nach weiteren zwei bis drei Wochen. Die angestrebte Tagesdosis beträgt 10 mg.

Patienten mit nicht diabetischer Nephropathie und einer Makroproteinurie ≥ 3 g/Tag:

Anfangsdosis

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 1,25 mg Hypren einmal täglich.

Dosiseinstellung und Erhaltungsdosis

Die Dosis wird abhängig von der Verträglichkeit des Wirkstoffs schrittweise gesteigert. Empfohlen wird eine Verdopplung der einmal täglich verabreichten Dosis auf 2,5 mg nach zwei Wochen und auf 5 mg nach weiteren zwei Wochen.

Symptomatische Herzinsuffizienz

Anfangsdosis

Die empfohlene Anfangsdosis für auf Diuretika eingestellte Patienten beträgt 1,25 mg täglich.

Dosiseinstellung und Erhaltungsdosis

Hypren wird durch Verdoppelung der Dosis alle ein bis zwei Wochen bis auf eine Tageshöchstdosis von 10 mg eingestellt. Es empfiehlt sich, die Dosis auf zwei Gaben täglich aufzuteilen.

Sekundäre Prävention nach akutem Myokardinfarkt mit Herzinsuffizienz

Anfangsdosis

Die Anfangsdosis beträgt 2,5 mg zweimal täglich und wird klinisch und hämodynamisch stabilen Patienten 48 Stunden nach dem Myokardinfarkt drei Tage lang verabreicht. Wird die Anfangsdosis von 2,5 mg nicht vertragen, so wird zwei Tage lang eine Dosis von 1,25 mg zweimal täglich verabreicht, ehe die Dosis auf 2,5 mg und 5 mg zweimal täglich erhöht wird. Ist eine Dosissteigerung auf 2,5 mg zweimal täglich nicht möglich, muss die Behandlung abgebrochen werden.

Siehe auch die Dosierung bei Patienten unter Diuretika weiter unten.

Dosiseinstellung und Erhaltungsdosis

Die Tagesdosis wird anschließend durch Verdoppelung der Dosis in Intervallen von ein bis drei Tagen bis zum Erreichen der angestrebten Erhaltungsdosis von 5 mg zweimal täglich gesteigert.

Die Erhaltungsdosis wird, wenn möglich, auf zwei Gaben pro Tag verteilt.

Ist eine Dosissteigerung auf 2,5 mg zweimal täglich nicht möglich, muss die Behandlung abgebrochen werden. Die Erfahrung bei der Behandlung von Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA IV) unmittelbar nach einem Myokardinfarkt ist begrenzt. Wenn entschieden wird, solche Patienten zu behandeln, wird eine Anfangsdosis von 1,25 mg einmal täglich und besondere Vorsicht bei jeder Dosissteigerung empfohlen.

Besondere Patientengruppen:

Mit Diuretika vorbehandelte Patienten

Zu Beginn der Therapie mit Hypren kann es zu einer Hypotonie kommen; bei Patienten unter Diuretika ist die Wahrscheinlichkeit höher. In diesem Fall ist Vorsicht geboten, da bei diesen Patienten ein Flüssigkeits- und/oder Salzverlust bestehen kann.

Falls möglich, ist das Diuretikum 2 bis 3 Tage vor Beginn der Therapie mit Hypren abzusetzen (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten mit Hypertonie, bei denen das Diuretikum nicht abgesetzt wird, ist die Therapie mit Hypren mit der Dosis 1,25 mg zu beginnen. Nierenfunktion und Serumkalium sind zu kontrollieren. Die folgende Dosierung von Hypren ist entsprechend der Zielvorgabe des Blutdrucks einzustellen.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die Tagesdosis von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wird anhand der Kreatinin-Clearance (siehe Abschnitt 5.2) bestimmt.

- Bei einer Kreatinin-Clearance von ≥ 60 ml/min ist eine Anpassung der Anfangsdosis (2,5 mg/Tag) nicht erforderlich; die Tageshöchstdosis beträgt 10 mg.
- Bei einer Kreatinin-Clearance von 30-60 ml/min ist eine Anpassung der Anfangsdosis (2,5 mg/Tag) nicht erforderlich; die Tageshöchstdosis beträgt 5 mg.
- Bei einer Kreatinin-Clearance von 10-30 ml/min beträgt die Anfangsdosis 1,25 mg/Tag, die Tageshöchstdosis 5 mg.
- Hypertensive Patienten unter Hämodialyse: Ramipril ist kaum dialysierbar; die Anfangsdosis beträgt 1,25 mg/Tag, die Tageshöchstdosis 5 mg; das Arzneimittel ist wenige Stunden nach Abschluss der Hämodialyse zu verabreichen.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (siehe Abschnitt 5.2)

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion darf die Behandlung mit Hypren nur unter strenger medizinischer Überwachung eingeleitet werden, die Tageshöchstdosis beträgt 2,5 mg Hypren.

Ältere Patienten (ab 65 Jahren)

Insbesondere bei sehr alten und gebrechlichen Patienten hat die Anfangsdosis niedriger zu sein und wird die anschließende Dosiseinstellung allmählicher vorgenommen, da die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen höher ist. Es wird eine niedrigere Anfangsdosis von 1,25 mg Ramipril erwogen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ramipril wurde bei Kindern und Jugendlichen noch nicht nachgewiesen. Die gegenwärtig verfügbaren Daten für Hypren werden in den Abschnitten 4.8, 5.1, 5.2 und 5.3 beschrieben. Es können aber keine spezifischen Dosierungsempfehlungen gegeben werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Es wird empfohlen, Hypren täglich zur selben Tageszeit einzunehmen.

Hypren kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden, da die Bioverfügbarkeit nicht durch Nahrungsaufnahme beeinflusst wird (siehe Abschnitt 5.2).

Hypren muss mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden. Es darf nicht zerkaut oder zerstoßen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen andere ACE-Hemmer (ACE = Angiotensin Converting Enzyme) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Gleichzeitige Behandlung mit Sacubitril/Valsartan (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
- Angioödem in der Vorgeschichte (hereditär, idiopathisch oder früheres Angioödem aufgrund der Einnahme von ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (AIIRAs)).
- Extrakorporale Behandlungen, bei denen es zu einem Kontakt zwischen Blut und negativ geladenen Oberflächen kommt (siehe Abschnitt 4.5).
- Signifikante beidseitige Nierenarterienstenose oder Nierenarterienstenose bei nur einer funktionsfähigen Niere.
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimenon (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).
- Ramipril darf nicht bei hypotensiven oder hämodynamisch instabilen Patienten angewendet werden.
- Die gleichzeitige Anwendung von Ramipril mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion ($GFR < 60$ ml/min/1,73 m²) (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Patientengruppen

Schwangerschaft:

Eine Therapie mit ACE-Hemmern wie Ramipril oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIRAs) sollte während einer Schwangerschaft nicht begonnen werden. Sofern die Fortsetzung der Behandlung mit einem ACE-Hemmer/AIIRA nicht als unumgänglich angesehen wird, sollte vor einer geplanten Schwangerschaft auf eine alternative antihypertensive Behandlung umgestellt werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft besitzt. Sobald eine Schwangerschaft diagnostiziert wurde, sollte die Behandlung mit ACE-Hemmern/AIIRAs sofort abgesetzt und, falls erforderlich, mit einer alternativen antihypertensiven Behandlung begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Patienten mit hohem Hypotonierisiko

- Patienten mit erhöhter Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems

Bei Patienten mit erhöhter Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems besteht das Risiko eines plötzlichen ausgeprägten Blutdruckabfalls und einer Verschlechterung der Nierenfunktion aufgrund der ACE-Hemmung. Dies gilt insbesondere, wenn ein ACE-Hemmer zum ersten Mal oder erstmals gleichzeitig mit einem Diuretikum verabreicht wird oder bei der ersten Dosissteigerung.

Eine signifikante Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, die eine ärztliche Überwachung mit Kontrolle des Blutdrucks erfordert, ist z. B. bei folgenden Patienten zu erwarten:

- Patienten mit schwerer Hypertonie
- Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz
- Patienten mit hämodynamisch relevanter linksventrikulärer Ein- oder Ausflussbehinderung (z. B. Aorten- oder Mitralklappenstenose)
- Patienten mit einseitiger Nierenarterienstenose und einer zweiten funktionsfähigen Niere
- Patienten mit manifestem oder latentem Flüssigkeits- oder Salzverlust (einschließlich Patienten unter Diuretika)
- Patienten mit Leberzirrhose und/oder Aszites
- Patienten, bei denen ein größerer operativer Eingriff durchgeführt wird oder während einer Anästhesie mit Arzneimitteln, die eine Hypotonie verursachen können.

Vor Beginn der Behandlung ist es generell empfehlenswert, eine Dehydratation, Hypovolämie oder einen Salzverlust auszugleichen (bei Patienten mit Herzinsuffizienz sind diese Maßnahmen jedoch sorgfältig gegenüber dem Risiko einer Volumenüberlastung abzuwägen).

- Transiente oder persistierende Herzinsuffizienz nach Myokardinfarkt

- *Patienten mit dem Risiko einer Myokard- oder Zerebralschämie bei akuter Hypotonie*
In der Anfangsphase der Behandlung muss der Patient sorgfältig ärztlich überwacht werden.

Ältere Patienten (ab 65 Jahren)

Siehe Abschnitt 4.2.

Operationen

Es wird empfohlen, die Behandlung mit ACE-Hemmern wie Ramipril möglichst einen Tag vor einer Operation abzubrechen.

Kontrolle der Nierenfunktion

Die Nierenfunktion sollte vor und während der Behandlung überwacht und eine Dosisanpassung insbesondere in den ersten Behandlungswochen entsprechend vorgenommen werden. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.2) bedürfen einer besonders engmaschigen Kontrolle. Insbesondere bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz oder nach Nierentransplantation besteht das Risiko einer Einschränkung der Nierenfunktion.

Angioödem

Bei Patienten unter ACE-Hemmern, einschließlich Ramipril, wurde das Auftreten von Angioödem berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Dieses Risiko eines angioneurotischen Ödems kann sich bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel, die ein angioneurotisches Ödem verursachen können, wie mTOR-Inhibitoren (z.B. Temsirolimus, Everolimus, Sirolimus), Vildagliptin oder Neprilysin (NEP) Inhibitoren (z.B. Racecadotril und Sacubitril/Valsartan) einnehmen, erhöhen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5). Bei Auftreten eines Angioödems ist die Behandlung mit Hypren abzubrechen. Es ist sofort eine Notfallbehandlung einzuleiten. Der Patient ist mindestens 12 bis 24 Stunden zu beobachten und erst nach vollständigem Rückgang der Symptome zu entlassen.

Bei Patienten unter ACE-Hemmern, wie Hypren, wurde über intestinale Angioödem berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Diese Patienten litten unter Abdominalschmerzen (mit oder ohne Übelkeit oder Erbrechen).

Anaphylaktische Reaktionen während einer Hyposensibilisierung

Unter ACE-Hemmung erhöhen sich die Wahrscheinlichkeit und der Schweregrad von anaphylaktischen und anaphylaktoiden Reaktionen auf Insektengift und andere Allergene. Vor einer Hyposensibilisierung sollte ein vorübergehendes Absetzen von Hypren erwogen werden.

Hyperkaliämie

Bei einigen Patienten unter ACE-Hemmern, wie Hypren, wurde das Auftreten einer Hyperkaliämie beobachtet. Zu Patienten, bei denen das Risiko einer Hyperkaliämie besteht, gehören Patienten mit Niereninsuffizienz, Ältere (> 70 Jahre), nicht oder unzureichend behandelte Diabetiker oder Patienten, die Kaliumsalze, Kalium sparende Diuretika und andere Wirkstoffe, die das Serumkalium erhöhen, anwenden, oder Patienten mit Dehydratation, akuter kardialer Dekompensation oder metabolischer Azidose. Wenn eine gleichzeitige Einnahme der oben genannten Substanzen angebracht ist, ist eine regelmäßige Kontrolle des Serumkaliums notwendig (siehe Abschnitt 4.5).

Neutropenie/Agranulozytose

Neutropenie/Agranulozytose sowie Thrombozytopenie und Anämie wurden selten beobachtet, auch über Knochenmarkdepression wurde berichtet. Zur Erkennung einer möglichen Leukopenie wird eine Kontrolle der Leukozytenwerte empfohlen. Eine häufigere Überwachung ist ratsam in der Anfangsphase der Behandlung sowie bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, bei Patienten mit gleichzeitig bestehender Kollagenose (z.B. Lupus erythematodes oder Sklerodermie) und allen Patienten, die gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln behandelt werden, die Veränderungen des Blutbildes verursachen können (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen.

ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sollten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

Ethnische Unterschiede

ACE-Hemmer verursachen bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe häufiger Angioödeme als bei hellhäutigen Patienten.

Wie bei anderen ACE-Hemmern ist es möglich, dass Ramipril bei schwarzen Patienten weniger effektiv zur Blutdrucksenkung beiträgt als bei hellhäutigen Patienten, möglicherweise aufgrund der höheren Prävalenz einer Hypertonie mit niedrigem Reninspiegel bei Hypertonikern mit schwarzer Hautfarbe.

Husten

Über Husten wurde unter der Therapie mit ACE-Hemmern berichtet. Typischerweise ist der Husten nicht produktiv, persistierend und klingt nach Beendigung der Therapie ab. Durch ACE-Hemmer induzierter Husten sollte in der Differentialdiagnose des Hustens berücksichtigt werden.

Elektrolyte

Es wird eine regelmäßige Kontrolle des Kalium- und Natriumspiegels empfohlen. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist eine besonders engmaschige Kontrolle des Kaliumspiegels notwendig.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kontraindizierte Kombinationen

Die gleichzeitige Anwendung von ACE Inhibitoren und Sacubitril/Valsartan ist kontraindiziert, da sie das Risiko für Angioödeme erhöht (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Die Behandlung mit Ramipril darf erst 36 Stunden nach Einnahme der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden. Sacubitril/Valsartan darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Ramipril gegeben werden.

Extrakorporale Behandlungen, bei denen es zu einem Kontakt zwischen Blut und negativ geladenen Oberflächen kommt, wie Hämodialyse oder Hämofiltration mit bestimmten High-Flux-Membranen (z.B. Polyacrylnitrilmembranen) und LDL-Apherese mit Dextransulfat aufgrund eines erhöhten Risikos schwerer anaphylaktoider Reaktionen (siehe Abschnitt 4.3). Wenn eine solche Behandlung erforderlich ist, sollte die Verwendung einer anderen Dialysemembran oder eine andere Antihypertensiva-Klasse erwogen werden.

Die gleichzeitige Einnahme von Ramipril und aliskirenhaltigen Arzneimitteln bei Patienten mit Diabetes mellitus oder moderater Niereninsuffizienz ist kontraindiziert und wird auch bei anderen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) durch gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren im Vergleich zur Anwendung einer einzelnen Substanz, die auf das RAAS wirkt, mit einer höheren Rate an unerwünschten Ereignissen wie Hypotonie, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einhergeht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Nicht empfohlene Kombinationen

Die Kombination von Ramipril mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIRA) wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Sollte eine gleichzeitige Gabe als notwendig erachtet werden, so wird eine engmaschige Kontrolle der Nierenfunktion empfohlen.

Kombinationen, die besondere Vorsicht erfordern

Kaliumsalze, Heparin, Kalium sparende Diuretika und andere Wirkstoffe, die das Serumkalium erhöhen (wie Angiotensin-II-Antagonisten, Trimethoprim, Tacrolimus, Ciclosporin): Es kann zum Auftreten einer Hyperkaliämie kommen. Daher muss das Serumkalium engmaschig überwacht werden.

Antihypertensiva (z. B. Diuretika) und andere Blutdruck senkende Wirkstoffe (z. B. Nitrate, trizyklische Antidepressiva, Anästhetika, akute Alkoholaufnahme, Baclofen, Alfuzosin, Doxazosin, Prazosin, Tamsulosin, Terazosin): mögliche Verstärkung des Risikos eines Blutdruckabfalls (siehe Abschnitt 4.2 über Diuretika).

Vasopressorische Sympathomimetika und andere Wirkstoffe (z. B. Isoproterenol, Dobutamin, Dopamin, Epinephrin), die die antihypertensive Wirkung von Hypren schwächen können: Eine regelmäßige Kontrolle des Blutdrucks ist empfehlenswert.

Allopurinol, Immunsuppressiva, Kortikosteroide, Procainamid, Zytostatika und andere Substanzen, die das Blutbild verändern können: erhöhte Wahrscheinlichkeit hämatologischer Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4).

Lithiumsalze: ACE-Hemmer können die Lithiumausscheidung herabsetzen, sodass die toxische Wirkung von Lithium zunehmen kann. Es ist eine regelmäßige Kontrolle des Lithiumserumspiegels erforderlich.

Antidiabetika, einschließlich Insulin: Es kann zu einer Hypoglykämie kommen. Eine regelmäßige Kontrolle des Blutzuckerspiegels ist empfehlenswert.
Bei Patienten, die ACE-Inhibitoren wie Ramipril gemeinsam mit Vildagliptin eingenommen haben, wurde eine erhöhte Inzidenz an Angioödemem beobachtet. Dieses Risiko sollte auch bei Kombination mit anderen Gliptinen berücksichtigt werden.

Nichtsteroidale Antiphlogistika und Acetylsalicylsäure: Eine Verminderung der antihypertensiven Wirkung von Hypren ist zu erwarten. Außerdem kann die gleichzeitige Behandlung mit ACE-Hemmern und NSAIDs das Risiko einer Nierenfunktionsstörung und eines Anstiegs des Serumkaliumspiegels erhöhen.

Trimethoprim und Trimethoprim in einer fest dosierten Kombination mit Sulfamethoxazol (Co-Trimoxazol): Bei Patienten, die ACE-Hemmer und Trimethoprim oder Trimethoprim in einer fest dosierten Kombination mit Sulfamethoxazol (Co-Trimoxazol) einnehmen, wurde eine erhöhte Inzidenz von Hyperkaliämie beobachtet.

mTOR Inhibitoren oder Vildagliptin: Ein erhöhtes Risiko von Angioödemem ist in Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel wie mTOR-Inhibitoren (z.B. Temsirolimus, Everolimus, Sirolimus) oder Vildagliptin einnehmen, möglich. Vorsicht ist bei Beginn der Therapie geboten (siehe Abschnitt 4.4).

NEP Inhibitoren: Ein erhöhtes Risiko für Angioödemem wurde bei der gleichzeitigen Anwendung von ACE-Hemmern und NEP-Inhibitoren wie z.B. Racecadotril berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Anwendung von ACE Inhibitoren mit Sacubitril/Valsartan ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Hypren wird während des ersten Schwangerschaftstrimenons nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4) und ist kontraindiziert während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenons (siehe Abschnitt 4.3).

Die epidemiologische Evidenz bezüglich des Teratogenitätsrisikos nach Exposition mit ACE-Hemmern im ersten Schwangerschaftstrimenon ist nicht schlüssig, jedoch kann ein leicht erhöhtes Risiko nicht ausgeschlossen werden. Außer wenn die Fortsetzung der Behandlung mit dem ACE-Hemmer als unumgänglich angesehen wird, ist vor einer geplanten Schwangerschaft auf eine alternative antihypertensive Behandlung umzustellen, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft besitzt. Sobald eine Schwangerschaft diagnostiziert wurde, ist die Behandlung mit dem ACE-Hemmer sofort abzusetzen und falls erforderlich mit einer alternativen Behandlung zu beginnen.

Es ist bekannt, dass die Therapie mit einem ACE-Hemmer/Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (AIIRA) im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenon beim Menschen fetotoxisch wirkt (Nierenfunktionsstörung, Oligohydramnion, Verlangsamung der Schädelossifikation) und beim Neugeborenen toxische Wirkungen (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) auslösen kann (siehe auch Abschnitt 5.3).

Ist es ab dem zweiten Schwangerschaftstrimenon zu einer Exposition mit einem ACE-Hemmer gekommen, werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen. Neugeborene, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, müssen engmaschig im Hinblick auf eine Hypotonie, Oligurie und Hyperkaliämie überwacht werden (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4).

Stillzeit

Da keine hinreichenden Daten über die Verwendung von Ramipril während der Stillzeit vorliegen (siehe Abschnitt 5.2), wird Ramipril in der Stillzeit nicht empfohlen. Alternative Behandlungen mit etabliertem Sicherheitsprofil für die Anwendung während der Stillzeit sind vorzuziehen, insbesondere beim Stillen von Neu- oder Frühgeborenen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Einige Nebenwirkungen (z. B. Symptome eines niedrigen Blutdrucks, wie Schwindel) können die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit des Patienten einschränken und stellen somit in Situationen, in denen diese Fähigkeiten von besonderer Bedeutung sind (z. B. Führen eines Fahrzeugs oder Bedienen von Maschinen), ein Risiko dar.

Dies gilt insbesondere zu Beginn der Behandlung oder bei einem Wechsel des Präparats. Das Führen eines Fahrzeugs oder Bedienen von Maschinen ist mehrere Stunden nach der ersten Dosis oder nachfolgenden Dosiserhöhungen nicht ratsam.

4.8 Nebenwirkungen

Im Sicherheitsprofil von Ramipril sind anhaltender trockener Husten und Reaktionen aufgrund eines Blutdruckabfalls genannt. Zu schweren Nebenwirkungen gehören angioneurotische Ödeme, Hyperkaliämie, Nieren- oder Leberschädigung, Pankreatitis, schwere Hautreaktionen und Neutropenie/Agranulozytose.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	($\geq 1/10$)
Häufig	($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
Gelegentlich	($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
Selten	($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
Sehr selten	($< 1/10.000$)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des		Eosinophilie	Rückgang der Leukozytenzahl (ein-		Knochenmarkdepression, Panzytopenie,

<i>Lymphsystems</i>			schließlich Neutropenie oder Agranulozytose) oder der Erythrozytenzahl, verringerte Hämoglobinkwerte, Rückgang der Thrombozytenzahl		hämolytische Anämie
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>					Anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen, Anstieg antinukleärer Antikörper
<i>Endokrine Erkrankungen</i>					Syndrom der inadäquaten - antidiuretischen Hormon-Sekretion (SIADH)
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	Anstieg des Serumkaliums	Anorexie, Appetitlosigkeit			Abfall des Serumnatriums
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>		Depressive Verstimmungen, Angst, Nervosität, Unruhe, Schlafstörungen, einschl. Somnolenz	Verwirrtheit		Aufmerksamkeitsstörungen
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Kopfschmerzen, Schwindel	Vertigo, Parästhesien, Verlust des Geschmacksinns, Geschmacksstörungen	Tremor, Gleichgewichtsstörungen		Zerebrale Ischämie, einschl. ischämischer Schlaganfall und transitorischer ischämischer Attacken, Beeinträchtigung der psychomotorischen Fähigkeiten, Gefühl des Brennens, Geruchsstörungen

Augen- erkrankungen		Sehstörungen, einschließlich verschwommenes Sehen	Konjunktivitis		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Hörstörungen, Tinnitus		
Herz- erkrankungen		Myokard- ischämie, einschl. Angina pectoris oder Myokard- infarkt, Tachykardie, Arrhythmie, Palpitationen, periphere Ödeme			
Gefäß- erkrankungen	Hypotonie, orthostatischer Blutdruckabfall, Synkope	Flush	Gefäßstenose, Hypoper- fusion, Vaskulitis		Raynaud- Syndrom
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Trockener Reiz- husten, Bronchitis, Sinusitis, Dyspnoe	Bronchospasmus, einschl. Verschlechterung eines Asthma bronchiale, Schwellungen der Nasen- schleimhaut			
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts	Entzündungen des Magen- Darm-Traktes, Bauch- schmerzen, Dyspepsie (=Verdauungs- störungen), Durchfall, Übelkeit, Erbrechen	Pankreatitis (in Ausnahmefällen mit Todesfolge), Anstieg der Pankreasenzyme, angioneurotische Ödeme des Dünndarms, Schmerzen im Oberbauch einschl. Gastritis, Obstipation, Mundtrockenheit	Glossitis		Stomatitis aphtosa
Leber- und Gallen- erkrankungen		Erhöhung von Leberenzymen und/oder konjugiertem Bilirubin	Cholestatische Gelbsucht, Leberzell- schäden		Akutes Leberversagen, cholestatische oder zytolytische Hepatitis (in Ausnahme- fällen mit Todesfolge)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes	Exanthem, insbesondere makulopapulös	Angioödeme; in Ausnahmefällen kann die Atemwegs- obstruktion	Exfoliative Dermatitis, Urtikaria, Onycholyse	Photo- sensi- bilität	Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens- Johnson-

		aufgrund der Angioödeme tödlich sein, Pruritus, Hyperhidrose			Syndrom, Erythema multiforme, Pemphigus, Verschlimmerung einer Psoriasis, psoriasiforme Dermatitis, pemphigoides oder lichenoides Exanthem oder Enanthem, Alopezie
<i>Skelett-muskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen</i>	Muskelkrämpfe, Myalgie	Arthralgie			
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>		Nierenfunktionsstörungen, einschl. akutes Nierenversagen, gesteigerte Diurese, Verschlechterung einer vorbestehenden Proteinurie, Anstieg von Serumharnstoff, Anstieg von Serumkreatinin			
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>		Vorübergehende erektile Impotenz, verminderte Libido			Gynäkomastie
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs-ort</i>	Brustschmerzen, Müdigkeit	Fieber	Asthenie		

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Ramipril wurde bei 325 Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 16 Jahren in zwei klinischen Studien untersucht. Während die Art und der Schweregrad der Nebenwirkungen ähnlich wie bei Erwachsenen ist, ist die Häufigkeit der folgenden Nebenwirkungen bei Kindern höher:

- Tachykardie, verstopfte Nase und Rhinitis „häufig“ (d. h. $\geq 1/100$ bis $< 1/10$) bei Kindern und Jugendlichen und „gelegentlich“ (d. h. $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$) bei Erwachsenen.

- Konjunktivitis „häufig“ (d. h. $\geq 1/100$ bis $< 1/10$) bei Kindern und Jugendlichen und „selten“ (d. h. $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) bei Erwachsenen.
- Tremor und Urtikaria „gelegentlich“ (d. h. $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$) bei Kindern und Jugendlichen und „selten“ (d. h. $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) bei Erwachsenen.

Das Gesamtsicherheitsprofil von Ramipril bei Kindern und Jugendlichen unterscheidet sich nicht signifikant vom Sicherheitsprofil bei Erwachsenen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Zu Symptomen einer Überdosierung von ACE-Hemmern gehören übermäßige Dilatation peripherer Gefäße (mit ausgeprägter Hypotonie, Schock), Bradykardie, Elektrolytstörungen und Nierenversagen. Der Patient muss engmaschig überwacht werden. Die Therapie ist symptomatisch und unterstützend. Zu hilfreichen Maßnahmen gehören eine primäre Detoxifikation (Magenspülung, Gabe eines Adsorptionsmittels) und Maßnahmen zur Wiederherstellung des hämodynamischen Gleichgewichts, wie die Gabe von α_1 -adrenergen Agonisten oder Angiotensin II (Angiotensinamid). Ramiprilat, der aktive Metabolit von Ramipril ist kaum dialysierbar.

5 PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System, ACE-Hemmer, rein; ATC-Code: C09AA05.

Wirkmechanismus

Ramiprilat, der aktive Metabolit des Prodrugs Ramipril, hemmt das Enzym Dipeptidylcarboxypeptidase I (auch als Angiotensin-Converting-Enzyme oder Kininase II bekannt). Dieses Enzym katalysiert in Plasma und Gewebe die Umwandlung von Angiotensin I in die vasokonstriktorisch wirkende Substanz Angiotensin II und den Abbau des Vasodilators Bradykinin. Eine verminderte Bildung von Angiotensin II und die Hemmung des Bradykinin-Abbaus führen zu einer Vasodilatation.

Da Angiotensin II auch die Freisetzung von Aldosteron stimuliert, verursacht Ramiprilat eine Verminderung der Aldosteron-Sekretion. Im Durchschnitt sprachen Hypertoniker mit schwarzer Hautfarbe (afrokaribische Patienten), generell eine hypertensive Population mit niedriger Renin-Aktivität, geringer auf eine Monotherapie mit ACE-Hemmern an als hellhäutigen Patienten.

Pharmakodynamische Wirkungen

Antihypertensive Eigenschaften

Die Gabe von Ramipril bewirkt eine deutliche Verringerung des peripheren arteriellen Widerstands. In der Regel kommt es zu keinen wesentlichen Veränderungen des renalen Plasmaflusses und der glomerulären Filtrationsrate. Die Gabe von Ramipril führt bei Patienten mit Hypertonie zu einer Senkung des Blutdrucks im Liegen und im Stehen, ohne dass die Herzfrequenz kompensatorisch ansteigt.

Bei den meisten Patienten zeigt sich der Beginn der antihypertensiven Wirkung einer Einzeldosis ca. 1 bis 2 Stunden nach oraler Gabe. Die maximale Wirkung einer Einzeldosis wird gewöhnlich 3 bis 6 Stunden nach oraler Gabe erreicht. Die blutdrucksenkende Wirkung einer Einzeldosis hält normalerweise 24 Stunden an.

Die maximale blutdrucksenkende Wirkung einer kontinuierlichen Behandlung mit Ramipril wird in der Regel nach 3 – 4 Wochen erreicht. Es wurde belegt, dass die antihypertensive Wirkung über eine 2-jährige Langzeittherapie erhalten bleibt.

Plötzliches Absetzen von Ramipril führt zu keinem schnellen, übermäßigen Blutdruckanstieg (Rebound).

Herzinsuffizienz

Ramipril ist neben der herkömmlichen Diuretika-Therapie und optionalen Herzglykosiden nachweislich bei Patienten mit Herzinsuffizienz des funktionalen Schweregrads II-IV der NYHA-Klassifikation wirksam. Der Wirkstoff hat eine positive Wirkung auf die kardiale Hämodynamik (Abnahme des links- und rechtsventrikulären Füllungsdrucks, Verringerung des Gesamtwiderstands peripherer Gefäße, Zunahme des Herzminutenvolumens und Verbesserung des Herzindexes). Ramipril verminderte auch die neuroendokrine Aktivierung.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Kardiovaskuläre Prävention/Nephroprotektion

Bei einer placebokontrollierten Präventionsstudie (der HOPE-Studie) erhielten mehr als 9.200 Patienten Ramipril zusätzlich zur Standardtherapie. Eingeschlossen in die Studie wurden Patienten mit einem erhöhten Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung nach entweder atherothrombotischer kardiovaskulärer Erkrankung (vorausgegangene koronare Herzerkrankung oder zerebraler Insult oder periphere arterielle Verschlusskrankheit) oder Diabetes mellitus und zusätzlich mindestens einem Risikofaktor (manifeste Mikroalbuminurie, Hypertonie, erhöhter Gesamtcholesterinspiegel, niedriger HDL-Cholesterinspiegel oder Rauchen).

Die Studie belegt, dass Ramipril die Inzidenz von Myokardinfarkt, kardiovaskulär bedingtem Tod und zerebralem Insult alleine und zusammengefasst (im primären Endpunkt zusammengefasste Ereignisse) signifikant senkt.

Die HOPE-Studie: die wichtigsten Ergebnisse

	Ramipril	Placebo	Relatives Risiko (95 % Konfidenzintervall)	p-Wert
	%	%		
Alle Patienten	n=4.645	n=4.652		
Im primären Endpunkt zusammengefasste Ereignisse	14,0	17,8	0,78 (0,70-0,86)	<0,001
Myokardinfarkt	9,9	12,3	0,80 (0,70-0,90)	<0,001
Kardiovaskulär bedingter Tod	6,1	8,1	0,74 (0,64-0,87)	<0,001
Zerebraler Insult	3,4	4,9	0,68 (0,56-0,84)	<0,001
Sekundäre Endpunkte				
Tod beliebiger Ursache	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005
Revaskularisierung	16,0	18,3	0,85 (0,77-0,94)	0,002
Krankenhausaufenthalt	12,1	12,3	0,98 (0,87-1,10)	NS

wegen instabiler Angina				
Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz	3,2	3,5	0,88 (0,70-1,10)	0,25
Diabetes-bedingte Komplikationen	6,4	7,6	0,84 (0,72-0,98)	0,03

In der MICRO-HOPE-Studie, einer genau abgegrenzten Substudie der HOPE-Studie, wurde die Wirkung der zusätzlichen Gabe von 10 mg Ramipril zur bestehenden medizinischen Behandlung im Vergleich zu Placebo bei 3.577 normotonen oder hypertensiven Patienten mit einem Mindestalter von 55 Jahren (keine obere Altersbegrenzung) und mit in der Mehrzahl Diabetes mellitus Typ 2 (und zusätzlich mindestens einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor) untersucht.

Die primäre Analyse ergab, dass 117 (6,5 %) der Teilnehmer unter Ramipril und 149 (8,4 %) unter Placebo eine manifeste Nephropathie entwickelten, was einem RRR (Relative Risikoreduktion) von 24 % entsprach; Konfidenzintervall (KI): 95 % [3-40], $p = 0,027$.

In der REIN-Studie, einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Parallelgruppenstudie, wurde die Wirkung einer Ramipril-Behandlung auf die Geschwindigkeit der GFR-Abnahme bei 352 normotonen oder hypertensiven Patienten (Alter: 18-70 Jahre) beurteilt, die aufgrund einer chronischen nicht diabetischen Nephropathie an leichter (d. h. mittlere Proteinausscheidung im Harn > 1 und < 3 g/24 h) oder schwerer Proteinurie (≥ 3 g/24 h) litten. Beide Subpopulationen wurden prospektiv stratifiziert.

Die Hauptanalyse der Patienten mit besonders schwerer Proteinurie (vorzeitige Beendigung dieses Stratus aufgrund des positiven Ergebnisses der Ramipril-Gruppe) ergab eine geringere mittlere Geschwindigkeit der GFR-Abnahme pro Monat unter Ramipril als unter Placebo; -0,54 (0,66) verglichen mit -0,88 (1,03) ml/min/Monat, $p = 0,038$. Der Unterschied zwischen den Gruppen betrug somit 0,34 [0,03-0,65] pro Monat und etwa 4 ml/min/Jahr; 23,1 % der Patienten in der Ramipril-Gruppe erreichten den zusammengefassten sekundären Endpunkt, die Verdoppelung des Ausgangswerts des Serumkreatininspiegels und/oder terminale Niereninsuffizienz (erforderliche Dialyse oder Nierentransplantation), in der Placebogruppe waren es 45,5 % ($p = 0,02$).

Sekundäre Prävention nach akutem Myokardinfarkt

Die AIRE-Studie umfasste mehr als 2.000 Patienten mit transienten/persistierenden klinischen Anzeichen einer Herzinsuffizienz nach manifestem Myokardinfarkt. Die Behandlung mit Ramipril begann 3 bis 10 Tage nach dem akuten Myokardinfarkt. Die Studie ergab, dass die Mortalität in der Nachbeobachtungsphase von durchschnittlich 15 Monaten bei Patienten unter Ramipril 16,9 %, bei Patienten unter Placebo hingegen 22,6 % betrug. Dies stellt einen absoluten Rückgang der Mortalität von 5,7 % dar und eine Minderung des relativen Risikos von 27 % (KI: 95 % [11-40 %]).

In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien („ONTARGET“ [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] und „VA NEPHRON-D“ [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) wurde die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten untersucht.

Die „ONTARGET“-Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D“-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt.

Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität, während ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde. Aufgrund vergleichbarer pharmakodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten übertragbar.

Aus diesem Grund sollten ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

In der „ALTITUDE“-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nierenerkrankung und/oder kardiovaskulärer Erkrankung einen Zusatznutzen hat. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendet. Sowohl kardiovaskuläre Todesfälle als auch Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, ebenso unerwünschte Ereignisse und besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

Kinder und Jugendliche

In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie mit 244 pädiatrischen Patienten mit Hypertonie (73 % primäre Hypertonie) im Alter von 6-16 Jahren erhielten die Patienten eine niedrige, mittlere oder hohe Ramiprildosis um Ramiprilat-Plasmakonzentrationen zu erreichen, die dem Dosisbereich für Erwachsene von 1,25 mg, 5 mg und 20 mg auf Basis des Körpergewichts entsprachen. Nach 4 Wochen war Ramipril unwirksam bezüglich des Endpunktes systolischer Blutdrucksenkung, senkte aber den diastolischen Blutdruck in der höchsten Dosis. Sowohl mittlere als auch hohe Ramiprildosen senkten signifikant den systolischen und diastolischen Blutdruck bei Kindern mit bestätigter Hypertonie.

Dieser Effekt wurde nicht in einer 4-wöchigen, randomisierten, doppelblinden Dosis-Eskalationsstudie mit Absetzversuch bei 218 pädiatrischen Patienten im Alter von 6-16 Jahren (75 % primäre Hypertonie) gesehen, in der sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruck einen mäßigen Reboundeffekt zeigte, jedoch keine statistisch signifikante Rückkehr zum Ausgangswert. Dies galt für alle drei geprüften Dosierungen (niedrige Dosis [0,625 mg – 2,5 mg], mittlere Dosis [2,5 mg – 10 mg] oder hohe Dosis [5 mg – 20 mg] Ramipril basierend auf dem Körpergewicht). Ramipril hatte keine lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung bei den untersuchten Kindern und Jugendlichen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Pharmakokinetik und Biotransformation

Resorption

Ramipril wird nach oraler Anwendung schnell aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert: Maximale Ramipril-Plasmakonzentrationen werden innerhalb von 1 Stunde erzielt. Unter Berücksichtigung der Recovery im Urin beträgt die Resorption mindestens 56 % und wird durch die Gegenwart von Nahrungsmitteln im Magen-Darm-Trakt nicht wesentlich beeinflusst. Die Bioverfügbarkeit des aktiven Metaboliten Ramiprilat nach oraler Gabe von 2,5 und 5 mg Ramipril beträgt etwa 45 %. Die maximalen Plasmakonzentrationen des einzigen aktiven Metaboliten von Ramipril, Ramiprilat, werden innerhalb von 2 – 4 Stunden nach der Einnahme von Ramipril erreicht. Steady-state-Plasmakonzentrationen von Ramiprilat werden nach einmal täglicher Einnahme üblicher Ramipril-Dosen nach etwa 4 Behandlungstagen erreicht.

Verteilung

Die Serumproteinbindung beträgt für Ramipril etwa 73 % und für Ramiprilat etwa 56 %.

Biotransformation

Ramipril wird fast vollständig zu Ramiprilat sowie dem Diketopiperazinester, der Diketopiperazinsäure und den Glucuroniden von Ramipril und Ramiprilat metabolisiert.

Elimination

Die Ausscheidung der Metaboliten erfolgt vorwiegend renal.

Die Ramiprilat-Plasmakonzentrationen nehmen polyphasisch ab. Aufgrund der starken, sättigungsfähigen Bindung an ACE und der langsamen Abspaltung vom Enzym zeigt Ramiprilat bei sehr niedrigen Plasmakonzentrationen eine verlängerte terminale Eliminationsphase.

Die effektive Halbwertszeit von Ramiprilat beträgt nach wiederholter einmal täglicher Gabe von 5 – 10 mg Ramipril 13 – 17 Stunden und länger bei der Gabe der niedrigeren Dosen (1,25 – 2,5 mg). Dieser Unterschied beruht auf der Sättigungskapazität der Enzym-Ramiprilat-Bindung.

Besondere Patientengruppen:

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.2):

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die renale Ausscheidung von Ramiprilat vermindert, wobei sich die renale Ramiprilat-Clearance proportional zur Kreatinin-Clearance verhält. Daraus resultieren erhöhte Ramiprilat-Plasmakonzentrationen, die langsamer abnehmen als bei Nierengesunden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2):

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion verzögert sich die Aktivierung von Ramipril zu Ramiprilat aufgrund der geringeren Aktivität von hepatischen Esterasen. Diese Patienten weisen erhöhte Ramipril-Serumspiegel auf. Die maximale Plasmakonzentration von Ramiprilat ist bei diesen Patienten jedoch mit der von Lebergesunden identisch.

Stillzeit

Nach oraler Verabreichung einer Einzeldosis Ramipril wurden in der Muttermilch weder Ramipril noch dessen Metabolit nachgewiesen. Die Wirkung von wiederholten Dosen ist jedoch nicht bekannt.

Kinder und Jugendliche

Das pharmakokinetische Profil von Ramipril wurde bei 30 pädiatrischen Patienten mit Hypertonie im Alter von 2-16 Jahren und einem Körpergewicht ≥ 10 kg untersucht. Nach Dosen von 0,05 bis 0,2 mg/kg wurde Ramipril schnell und umfangreich zu Ramiprilat metabolisiert. Maximale Plasmaspiegel von Ramiprilat traten innerhalb von 2 bis 3 Stunden auf. Die Ramiprilat-Ausscheidung korrelierte stark mit dem Logarithmus des Körpergewichts ($p < 0,01$) und mit der Dosis ($p < 0,001$). Die Clearance und das Verteilungsvolumen stiegen mit steigendem Kindesalter bei jeder Dosisgruppe an. Die Dosis von 0,05 mg/kg führte bei Kindern zu einer vergleichbaren Wirkstoffbelastung wie 5 mg Ramipril bei Erwachsenen. Die Dosis von 0,2 mg/kg resultierte bei Kindern in einer höheren Wirkstoffbelastung als die für Erwachsene empfohlene Maximaldosis von 10 mg pro Tag.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die orale Gabe von Ramipril bei Nagern und Hunden zeigte keine akute Toxizität.

Studien mit chronischer oraler Gabe bei Ratten, Hunden und Affen ergaben Anzeichen von Elektrolytverschiebungen im Plasma und Blutbildveränderungen bei allen drei Spezies.

Bei Hunden und Affen wurde ab einer Tagesdosis von 250 mg/kg Körpergewicht als Ausdruck der pharmakodynamischen Aktivität von Ramipril eine erhebliche Vergrößerung des juxtaglomerulären Apparats beobachtet. Tagesdosen von 2, 2,5 und 8 mg/kg Körpergewicht zeigten bei Ratten, Hunden bzw. Affen gute Verträglichkeit ohne Nebenwirkungen. Bei sehr jungen Ratten wurde eine irreversible Nierenschädigung nach einmaliger Ramipril-Gabe beobachtet.

Studien zur Reproduktionstoxizität an Ratten, Kaninchen und Affen ergaben keine teratogenen Eigenschaften.

Weder bei männlichen noch bei weiblichen Ratten wurde die Fertilität beeinträchtigt.

Die Verabreichung von Ramipril in einer Tagesdosis von 50 mg/kg Körpergewicht und darüber an tragende oder säugende Ratten führte bei den Nachkommen zu irreversiblen Nierenschädigungen (Nierenbeckenerweiterung).

Umfassende Studien zur Mutagenität mit mehreren Testmodellen ergaben keine Anzeichen für mutagene oder genschädigende Eigenschaften von Ramipril.

6 PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:

Vorverkleisterte Stärke

Kapselhülle:

Oberteil:

Gelatine

Titandioxid (E 171)

Eisenoxid gelb (E 172) (Hypren 1,25 mg - Kapseln und Hypren 2,5 mg - Kapseln)

Erythrosin (E 127) (Hypren 2,5 mg - Kapseln und Hypren 5 mg - Kapseln)

Patentblau (E 131) (Hypren 5 mg - Kapseln)

Unterteil:

Gelatine

Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Hypren 1,25 mg - Kapseln: 2 Jahre

Hypren 2,5 mg - Kapseln: 3 Jahre

Hypren 5 mg - Kapseln: 3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC-/Aluminium-Blisterpackung mit 28 Kapseln.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7 INHABER DER ZULASSUNG

AstraZeneca Österreich GmbH, A-1030 Wien

8 ZULASSUNGSNUMMER(N)

Hypren 1,25 mg - Kapseln: 1-18883

Hypren 2,5 mg - Kapseln: 1-18884

Hypren 5 mg - Kapseln: 1-18886

9 DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Hypren 1,25 mg - Kapseln: Datum der Erteilung der Zulassung: 7. März 1990

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 28. November 2012

Hypren 2,5 mg - Kapseln: Datum der Erteilung der Zulassung: 7. März 1990

Hypren 5 mg - Kapseln:	Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 28. November 2012
	Datum der Erteilung der Zulassung: 7. März 1990
	Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 28. November 2012

10 STAND DER INFORMATION

08/2018

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.