

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Lasitace 5 mg/20 mg Kapseln

Lasitace 5 mg/40 mg Kapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Lasitace 5 mg/20 mg Kapseln

1 Kapsel Lasitace 5 mg/20 mg Kapseln enthält 5 mg Ramipril und 20 mg Furosemid.

Lasitace 5 mg/40 mg Kapseln

1 Kapsel Lasitace 5 mg/40 mg Kapseln enthält 5 mg Ramipril und 40 mg Furosemid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

Lasitace 5 mg/20 mg Kapseln:

Gelatinekapseln mit orangefarbigem Oberteil und weißem Unterteil, die ein weißes bis nahezu weißes Pulver enthalten.

Lasitace 5 mg/40 mg Kapseln:

Gelatinekapseln mit gelbfarbigem Oberteil und weißem Unterteil, die ein weißes bis nahezu weißes Pulver enthalten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Lasitace wird angewendet bei Erwachsenen.

Zur Behandlung der symptomatischen Herzinsuffizienz, wenn die Therapie mit Ramipril allein (ggf. zusammen mit Herzglykosiden und/oder Diuretika) keinen ausreichenden Behandlungserfolg gezeigt hat und wenn die Herzinsuffizienz mit den beiden Einzelsubstanzen in der gleichen Dosierung ausreichend eingestellt ist (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1).

Lasitace Kapseln sind nicht zur Initialtherapie oder Dosiseinstellung geeignet, sondern zum Ersatz der freien Kombination aus Ramipril und Furosemid für die Erhaltungstherapie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Grundsätzlich soll die Behandlung mit Ramipril allein in niedriger Dosierung begonnen werden und danach bei Bedarf zusätzlich Furosemid verabreicht werden. Anschließend sollen die Dosen schrittweise und besonders sorgfältig den Bedürfnissen des Patienten angepasst werden.

Die fixe Kombination mit Ramipril und Furosemid soll erst nach vorangegangener Therapie mit der freien Kombination aus den Einzelwirkstoffen angewandt werden und wenn die Erhaltungsdosis denen der fixen Kombination entspricht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1).

Die maximale Tagesdosis beträgt 1 Kapsel.
Gegebenenfalls ist eine zusätzliche Gabe von Herzglykosiden notwendig.

Falls durch die Behandlung mit der Kombination in dieser Dosierung kein ausreichender Therapieerfolg erzielt werden kann, soll die erforderliche Erhaltungsdosis durch neuerliche Dosiseinstellung mit der freien Kombination bestimmt werden.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30–60 ml/min) und ältere Patienten (ab 65 Jahren):

Die Dosiseinstellung mit den Einzelsubstanzen ist bei diesen Patienten besonders sorgfältig vorzunehmen. Maximal darf nur 1 Kapsel verabreicht werden. Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) ist Lasitace kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Hypertensive Patienten unter Hämodialyse: Ramipril ist kaum dialysierbar; die Tageshöchstdosis beträgt 5 mg Ramipril; das Arzneimittel sollte wenige Stunden nach Abschluss der Hämodialyse verabreicht werden.

Auch Furosemid ist schlecht dialysierbar.

Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz, schwerer Hypertonie, ältere Patienten (siehe Abschnitt 5.2):

Bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz, schwerer Hypertonie und bei älteren Patienten darf die Behandlung mit Lasitace nur unter medizinischer Überwachung durchgeführt werden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:

Lasitace wird nicht empfohlen bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche:

Lasitace wird für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren aufgrund nicht ausreichender Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit nicht empfohlen.

Art der Anwendung:

Zum Einnehmen.

Lasitace ist auf nüchternen Magen mit ausreichend Flüssigkeit einzunehmen (z. B. 1 Glas Wasser). Es darf nicht zerkaut oder zerstoßen werden.

Es wird empfohlen, Lasitace täglich zur selben Tageszeit einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, Sulfonamide (Kreuzallergie), andere ACE-Hemmer (ACE = angiotensin-converting enzyme/Angiotensinkonversionsenzym) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Gleichzeitige Anwendung mit Sacubitril/Valsartan-Therapie. Die Behandlung mit Lasitace darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis von Sacubitril/Valsartan eingeleitet werden (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5).
- Angioneurotisches Ödem in der Vorgeschichte (hereditär, idiopathisch oder früheres Angioödem aufgrund der Einnahme von ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten [AIIRAs]).

- Schwere Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min bzw. Serum-Kreatinin > 1,8 mg/dl).
- Extrakorporale Behandlungen (siehe Abschnitt 4.5), bei denen es zu einem Kontakt zwischen Blut und negativ geladenen Oberflächen kommt (Dialyse).
- Signifikante beidseitige Nierenarterienstenose oder Nierenarterienstenose bei nur einer funktionsfähigen Niere.
- Hypotensive oder hämodynamisch instabile Patienten.
- Klinisch relevante Elektrolytstörungen (z. B. Hypokaliämie – siehe Abschnitt 4.8, Hyponatriämie).
- Hypovolämie oder Dehydratation.
- Nierenversagen mit Anurie, wenn die Patienten auf eine Therapie mit Furosemid nicht ansprechen.
- Präkomatöses und komatöses Stadium in Verbindung mit hepatischer Enzephalopathie.
- Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).
- Die gleichzeitige Anwendung von Lasitace mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).
- Die gleichzeitige Anwendung von Lasitace mit Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (ATIIRAs) ist bei Patienten mit diabetischer Nephropathie kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemeine Hinweise zum Beginn der Behandlung mit Lasitace:

Vor Beginn einer Behandlung mit Lasitace muss eine Dehydratation, Hypovolämie oder ein Salzverlust ausgeglichen werden (bei Patienten mit Herzinsuffizienz sind diese Maßnahmen jedoch sorgfältig gegenüber dem Risiko einer Volumenüberlastung abzuwägen).

Eine regelmäßige Überwachung der Serumelektrolyte (v. a. Kalium, Natrium, Kalzium), von Bicarbonat, Kreatinin, Harnstoff und Harnsäure sowie des Blutzuckers ist während der gesamten Behandlungszeit angezeigt.

Der Harnabfluss muss bei der Behandlung jederzeit gewährleistet sein, da es sonst durch den Anstieg der Harnproduktion zu Beschwerden kommen kann.

Eine besonders enge Überwachung ist erforderlich bei Patienten mit einem hohen Risiko, Elektrolytstörungen zu entwickeln, oder im Falle eines stärkeren Flüssigkeitsverlustes (z. B. durch Erbrechen, Diarrhö oder intensives Schwitzen). Hypovolämie oder Dehydratation sowie wesentliche Elektrolytstörungen oder Störungen im Säure-Basen-Haushalt müssen korrigiert werden.

Dies erfordert möglicherweise ein vorübergehendes Absetzen von Lasilacton.

Ramipril:

Besondere Patientengruppen

Schwangerschaft: Eine Therapie mit ACE-Hemmern wie Ramipril oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (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. Lasitace Kapseln sind während der gesamten Schwangerschaft kontraindiziert (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.

– *Patienten mit transienter oder persistierender 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*

Siehe Abschnitt 4.2.

Operationen

Es wird empfohlen, die Behandlung mit Lasitace 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. Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min bzw. GFR < 60 ml/min/1,73 m²) ist Lasitace kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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

Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten 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-Rezeptorantagonisten 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-Rezeptorantagonisten sollten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden. Die Anwendung von Lasitace in Kombination mit einem Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie ist kontraindiziert.

Überempfindlichkeit/Angioödem Bei Patienten unter ACE-Hemmern, einschließlich Ramipril, wurde das Auftreten von angioneurotischen Ödemen im Bereich des Gesichts, der Extremitäten, der Lippen, der Zunge der Glottis oder des Larynx berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern mit Sacubitril/Valsartan ist aufgrund des erhöhten Risikos eines Angioödems kontraindiziert. Eine Behandlung mit Sacubitril/Valsartan darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Lasitace begonnen werden. Eine Behandlung mit Lasitace darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Eine gleichzeitige Gabe von ACE-Hemmern und Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin kann zu einem erhöhten Risiko eines Angioödems führen (z. B. Schwellung der Atemwege oder der Zunge mit oder ohne Atembeschwerden) (siehe Abschnitt 4.5). Vorsicht ist geboten, wenn die Behandlung mit Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin bei Patienten begonnen wird, die bereits einen ACE-Hemmer einnehmen.

Bei Auftreten eines angioneurotischen Ödems ist die Behandlung 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 wurde auch über intestinale angioneurotische Ödeme 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 Lasitace erwogen werden.

Überwachung der Elektrolyte: Hyperkaliämie

ACE-Hemmer können eine Hyperkaliämie bewirken, da sie die Freisetzung von Aldosteron verhindern. Die Wirkung ist im Allgemeinen bei Patienten mit normaler Nierenfunktion nicht bedeutsam. Zu Patienten, bei denen das Risiko einer Hyperkaliämie besteht, gehören Patienten mit einer beeinträchtigten Nierenfunktion, Ältere (> 70 Jahre), nicht oder unzureichend behandelte Diabetiker und/oder Patienten, die Kalium-Ergänzungsmittel (einschließlich Salzersatzmittel), kaliumsparende Diuretika, Trimethoprim oder Cotrimoxazol (auch als Trimethoprim/Sulfamethoxazol bekannt) und insbesondere Aldosteron-Antagonisten oder Angiotensin-Rezeptorblocker einnehmen und andere Wirkstoffe, die das Serumkalium erhöhen, anwenden, oder Patienten mit Dehydratation, akuter kardialer Dekompensation oder metabolischer Acidose.

Wenn eine gleichzeitige Einnahme der oben genannten Substanzen angebracht ist, müssen diese mit Vorsicht angewendet werden und es ist eine regelmäßige Kontrolle der Nierenfunktion und des Serumkaliums notwendig (siehe Abschnitt 4.5).

Überwachung der Elektrolyte: Hyponatriämie

Syndrom der inadäquaten Ausschüttung von antidiuretischem Hormon (SIADH) und nachfolgende Hyponatriämie wurde bei einigen Patienten, die mit Ramipril behandelt wurden, beobachtet. Es wird empfohlen die Natriumkonzentrationen im Blut bei älteren Patienten und bei Patienten mit einem Risiko einer Hyponatriämie regelmäßig zu überwachen.

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).

Ethnische Unterschiede

ACE-Hemmer verursachen bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe häufiger angioneurotische Ödeme 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 Differenzialdiagnose des Hustens berücksichtigt werden.

Furosemid:

Eine besonders sorgfältige Überwachung und ärztliche Kontrollen sind erforderlich bei:

- Hypotonie,
- manifestem oder latentem Diabetes mellitus,
- Gicht,
- hepatorenalem Syndrom,
- Harnabflussbehinderung (z. B. bei Prostatahypertrophie, Hydronephrose, Ureterstenose),
- Hypoproteinämie,
- Patienten, die durch einen unerwünscht starken Blutdruckabfall besonders gefährdet werden, z. B. Patienten mit zerebrovaskulären Durchblutungsstörungen oder koronarer Herzkrankheit,
- nephrotischem Syndrom: Wegen der Gefahr vermehrt auftretender Nebenwirkungen muss vorsichtig dosiert werden.

Wegen starker Wirksamkeit (Dehydratation mit Schwindel und Benommenheit) dürfen Furosemid-Präparate nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung zur Hochdruckbehandlung Nierengesunder eingesetzt werden.

Bei Patienten, die mit Furosemid behandelt werden, kann eine symptomatische Hypotonie mit Schwindel, Ohnmacht oder Bewusstlosigkeit auftreten. Das betrifft insbesondere ältere Menschen, Patienten, die gleichzeitig andere Arzneimittel einnehmen, die Hypotonie verursachen können, und Patienten mit anderen Erkrankungen, die mit einem Hypotonierisiko verbunden sind.

Der durch verstärkte Urinausscheidung hervorgerufene Gewichtsverlust soll unabhängig vom Ausmaß der Urinausscheidung 1 kg/Tag nicht überschreiten.

Bei Patienten, die unter Furosemid-Therapie eine Hypovolämie entwickeln, oder bei Dehydratation kann die gleichzeitige Gabe von nicht steroidalen Antiphlogistika ein akutes Nierenversagen auslösen (siehe Abschnitt 4.5).

Da die Anwendung von Furosemid zu Hypokaliämien führen kann, ist eine kaliumreiche Kost (mageres Fleisch, Kartoffeln, Bananen, Tomaten, Karfiol, Spinat, getrocknete Früchte usw.) immer zweckmäßig.

Bei längerer Anwendung von Furosemid sollte Thiamin substituiert werden. Ein häufig beobachteter Mangel durch die verstärkte Furosemid-bedingte renale Ausscheidung bewirkt eine Verschlechterung der Herzfunktion.

Gemeinsame Anwendung mit Risperidon:

In placebokontrollierten Studien mit Risperidon an älteren Patienten mit Demenz wurde eine höhere Mortalität bei Patienten beobachtet, die mit Furosemid und Risperidon behandelt wurden (7,3 %: mittleres Alter 89 Jahre; range: 75–97 Jahre), im Vergleich zu Patienten, die ausschließlich Risperidon (3,1 %: mittleres Alter 84 Jahre; range: 70–96 Jahre) oder Furosemid (4,1 %: mittleres Alter 80 Jahre; range: 67–90 Jahre) erhielten. Eine Anwendung von Risperidon zusammen mit anderen Diuretika (v. a. Thiaziddiuretika in niedriger Dosierung) war nicht mit vergleichbaren Ergebnissen assoziiert. Ein pathophysiologischer Mechanismus zur Erklärung dieser Befunde wurde nicht identifiziert. Vor der Anwendung soll eine Nutzen-Risiko-Abwägung für diese Kombination oder eine gemeinsame Behandlung mit anderen stark wirksamen Diuretika erfolgen. Eine erhöhte Mortalität bei Patienten, die andere Diuretika in Kombination mit Risperidon anwendeten, wurde nicht festgestellt. Unabhängig von der Behandlung war Dehydratation ein allgemeiner Risikofaktor für Mortalität und muss daher bei älteren dementen Patienten vermieden werden (siehe Abschnitt 4.3).

Es besteht das Risiko einer Verschlechterung oder Aktivierung eines systemischen Lupus erythematodes.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kontraindizierte Kombinationen

Arzneimittel, die das Risiko eines Angioödems erhöhen

Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern mit Sacubitril/Valsartan ist kontraindiziert, da dies das Risiko eines Angioödems erhöht (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

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, sind aufgrund eines erhöhten Risikos schwerer anaphylaktoider Reaktionen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Wenn eine solche Behandlung erforderlich ist, sollte die Verwendung einer anderen Dialysemembran oder eine andere Antihypertensiva-Klasse erwogen werden.

Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (ATIIRAs): Die Anwendung von Lasitace in Kombination mit ATIIRAs ist bei Patienten mit diabetischer Nephropathie kontraindiziert und wird bei allen anderen Patienten nicht empfohlen.

Kombinationen, die besondere Vorsicht erfordern

Arzneimittel, die das Risiko eines Angioödems erhöhen

Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern mit Racecadotril, mTOR-Hemmern (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin kann zu einem erhöhten Risiko für ein Angioödem führen (siehe Abschnitt 4.4).

Kaliumsparende Diuretika, Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzmittel und andere Wirkstoffe, die das Serumkalium erhöhen

Obwohl der Serumkaliumwert üblicherweise im Normbereich bleibt, kann bei einigen Patienten, die mit Lasitace behandelt werden, eine Hyperkaliämie auftreten. Kaliumsparende Diuretika (z. B. Spironolacton, Triamteren oder Amilorid), Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzmittel können zu einem signifikanten Anstieg des Serumkaliums führen. Vorsicht ist auch geboten, wenn Lasitace zusammen mit anderen Mitteln gegeben wird, die das Serumkalium erhöhen, wie *Tacrolimus*, Trimethoprim und Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol), weil Trimethoprim bekanntermaßen wie ein kaliumsparendes Diuretikum wie Amilorid wirkt. Deshalb wird die Kombination von Lasitace mit den vorgenannten Arzneimitteln nicht empfohlen. Wenn die gleichzeitige Anwendung angezeigt ist, muss sie mit Vorsicht und unter regelmäßiger Kontrolle des Serumkaliums erfolgen.

Antihypertensiva, Diuretika oder Arzneimittel mit blutdrucksenkendem Potenzial (z. B. Nitrate, trizyklische Antidepressiva, Anästhetika, akute Alkoholaufnahme, Baclofen, Alfuzosin, Doxazosin, Prazosin, Tamsulosin, Terazosin): In Kombination mit Lasitace ist bei diesen Arzneimitteln mit einem stärkeren Blutdruckabfall zu rechnen. Massive Blutdruckabfälle bis zum Schock und eine Verschlechterung der Nierenfunktion (in Einzelfällen akutes Nierenversagen) wurden insbesondere beobachtet, wenn Furosemid mit einem ACE-Hemmer (wie Ramipril) oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten zum ersten Mal oder erstmals in höherer Dosierung gegeben wurde. Wenn möglich, sollte die Ramipril/Furosemid-Therapie daher vorübergehend eingestellt oder wenigstens die Dosis für drei Tage reduziert werden, bevor die Therapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten begonnen oder die Dosis erhöht wird.

Arzneimittel, die Aliskiren enthalten: Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) durch gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten 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).

Vasopressorische Sympathomimetika und andere Wirkstoffe (z. B. Isoproterenol, Dobutamin, Dopamin, Epinephrin), die die antihypertensive Wirkung von Ramipril 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 und Furosemid können die Lithiumausscheidung herabsetzen, so dass die toxische Wirkung (Risiko von kardiotoxischen und neurotoxischen Effekten) 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. Durch Furosemid kann die Wirkung von Antidiabetika abgeschwächt werden.

Vildagliptin: Bei Patienten, die gleichzeitig ACE-Hemmer und Vildagliptin eingenommen haben, wurden das vermehrte Auftreten von Angioödemem beobachtet.

Neprilysin-(NEP-)Inhibitoren: Ein möglicherweise erhöhtes Risiko für Angioödeme wurde bei der gleichzeitigen Anwendung von ACE-Hemmern und NEP-Hemmern (z. B. Racecadotril und Sacubitril/Valsartan) berichtet.

Nicht steroidale Antiphlogistika und Acetylsalicylsäure: Eine Verminderung der antihypertensiven Wirkung von Ramipril und Furosemid ist zu erwarten. Die toxische Wirkung von Salicylaten kann durch den Furosemid-Anteil verstärkt werden. Außerdem kann die gleichzeitige Behandlung mit ACE-Hemmern und NSAID das Risiko einer Nierenfunktionsstörung bzw. eines akuten Nierenversagens (insbesondere wenn ein Risiko zur Hypovolämie oder Dehydratation besteht) und eines Anstiegs des Serumkaliumspiegels erhöhen.

Nephrotoxische bzw. ototoxische Antibiotika, Cisplatin: Bei gleichzeitiger Anwendung mit Furosemid ist mit der Möglichkeit eines Hörschadens zu rechnen. Wird bei einer Cisplatin-Behandlung eine forcierte Diurese mit Furosemid angestrebt, so darf Furosemid nur in niedriger Dosis (z. B. 40 mg bei Patienten mit normaler Nierenfunktion) und bei positiver Flüssigkeitsbilanz eingesetzt werden. Sonst kann es zu einer Verstärkung der Nephrotoxizität von Cisplatin kommen.

Furosemid kann die Ototoxizität von Aminoglykosiden und anderen ototoxischen Arzneimitteln potenzieren. Da dies zu irreversiblen Hörschädigungen führen kann, dürfen diese Arzneimittel nur dann in Kombination mit Furosemid eingenommen werden, wenn zwingende medizinische Gründe vorliegen.

Sucralfat: Orale Sucralfate und Furosemid sollten in einem zeitlichen Abstand von 2 Stunden genommen werden, da Sucralfat die Absorption von Furosemid aus dem Darm hemmt und somit seine Wirkung abschwächt.

Phenytoin: Wirkungsabschwächung von Furosemid.

Glukokortikoide, Carbenoxolon, Lakritze in großen Mengen, Laxanzienabusus, ACTH, Salicylate, Amphotericin B, Penicillin G: Erhöhung der Kaliumverluste durch die Furosemid-Komponente.

Probenecid, Methotrexat und andere Arzneimittel, die wie Furosemid in der Niere maßgeblich tubulär sezerniert werden: können die Wirkung von Furosemid abschwächen. Furosemid kann die renale

Elimination dieser Arzneimittel verringern. Bei hoch dosierter Behandlung (insbesondere sowohl mit Furosemid als auch dem anderen Arzneimittel) kann dies zu erhöhten Serumspiegeln und einem größeren Nebenwirkungsrisiko durch Furosemid oder der Begleitmedikation führen.

Herzglykoside, Präparate, die eine Verlängerung der QT-Strecke bewirken (z. B. bestimmte Antiarrhythmika): Bestimmte Elektrolytstörungen (z. B. Hypoglykämie, Hypomagnesiämie) können die Toxizität anderer Wirkstoffe erhöhen (z. B. Arzneimittel, die eine Verlängerung des QT-Intervalls auslösen können).

Theophyllin, kurareartige Muskelrelaxanzien: Wirkungsverstärkung/-Verlängerung durch Furosemid.

Orale Antikoagulanzen: Eine Dosisanpassung der Antikoagulanzen kann notwendig werden.

Pressorische Amine (z. B. Epinephrin, Norepinephrin): Wirkungsabschwächung durch Furosemid.

Nephrotoxische Arzneimittel: Furosemid kann die nephrotoxischen Effekte dieser Arzneimittel (z. B. Antibiotika wie Aminoglykoside, Cephalosporine, Polymyxine) verstärken. Bei Patienten, die gleichzeitig mit Furosemid und hohen Dosen bestimmter Cephalosporine behandelt werden, kann es zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion kommen.

Ciclosporin: Die gleichzeitige Anwendung von Furosemid und Ciclosporin ist mit einem erhöhten Risiko von Arthritis urica verbunden, als Folge einer durch Furosemid verursachten Hyperurikämie und einer Beeinträchtigung der renalen Harnsäureausscheidung durch Ciclosporin. Hyperkaliämie kann bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und Ciclosporin auftreten. Die Überwachung von Serumkalium wird empfohlen.

Heparin

Hyperkaliämie kann bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und Heparin auftreten. Die Überwachung von Serumkalium wird empfohlen.

Risperidon: Vorsicht ist erforderlich; vor der Behandlung soll eine Nutzen-Risiko-Abwägung für die Kombination mit Furosemid oder die gemeinsame Behandlung mit anderen stark wirksamen Diuretika durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Levothyroxin: Hohe Dosen von Furosemid können die Bindung von Schilddrüsenhormonen an Trägerproteine hemmen und dadurch zu einem initial vorübergehenden Anstieg von freien Schilddrüsenhormonen führen, gefolgt von einem allgemeinen Abfall der Gesamtspiegel von Schilddrüsenhormonen. Der Schilddrüsenhormonspiegel ist zu überwachen.

Patienten mit hohem Risiko für eine Nierenschädigung durch Röntgenkontrastmittel: Bei Behandlung dieser Patienten mit Furosemid trat häufiger eine Verschlechterung der Nierenfunktion nach einer Röntgenkontrastuntersuchung auf als bei Patienten, die nur eine intravenöse Flüssigkeitszufuhr (Hydratation) vor der Kontrastuntersuchung erhielten.

Alkohol: Die Wirkung von Alkohol wird unter einer Behandlung mit Lasitace verstärkt. Daher sollte während der Therapie auf den Genuss von Alkohol weitgehend verzichtet werden.

Kochsalz: Eine hohe Zufuhr von Kochsalz kann den blutdrucksenkenden Effekt von Lasitace vermindern.

Es wurden einzelne Fälle beschrieben, bei denen es nach intravenöser Gabe von Furosemid innerhalb von 24 Stunden nach Einnahme von Chloralhydrat zu Hitzegefühl, Schweißausbruch, Unruhe, Übelkeit, Blutdruckanstieg und Tachykardie kam. Eine solche Reaktion könnte auch mit Lasitace auftreten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Lasitace ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Daher muss eine Schwangerschaft vor Beginn der Therapie ausgeschlossen werden. Ist eine Behandlung mit einem ACE-Hemmer unerlässlich sollte eine Schwangerschaft vermieden werden.

Wenn eine Patientin schwanger werden möchte, sollte die Behandlung mit Lasitace abgebrochen werden und beispielsweise durch eine andere Therapie ersetzt werden.

Wird eine Patientin während der Therapie schwanger, muss die Medikation von Lasitace so rasch als möglich auf eine Therapie ohne ACE-Hemmer umgestellt werden.

Ramipril

Sobald eine Schwangerschaft diagnostiziert wurde, sollte die Behandlung mit dem ACE-Hemmer sofort abgesetzt und falls erforderlich mit einer alternativen Behandlung begonnen werden. 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, sollte vor einer geplanten Schwangerschaft auf eine alternative antihypertensive Behandlung umgestellt werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft besitzt.

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. Sollte es ab dem zweiten Schwangerschaftstrimenon zu einer Exposition mit einem ACE-Hemmer gekommen sein, 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).

Furosemid

Darf in der Schwangerschaft nur unter besonders strenger Indikationsstellung und nur kurzfristig bei absoluter medizinischer Notwendigkeit angewendet werden, da Furosemid die Plazenta passiert. Eine Behandlung während der Schwangerschaft erfordert eine Überwachung des fetalen Wachstums.

Furosemid passiert die Plazenta und erreicht im Nabelschnurblut 100 % der maternalen Serumkonzentration. Bisher sind keine Fehlbildungen beim Menschen bekannt geworden, die mit einer Furosemid-Exposition in Zusammenhang stehen könnten. Es liegen jedoch zur abschließenden Beurteilung einer eventuellen schädigenden Wirkung auf den Embryo/Fetus keine ausreichenden Erfahrungen vor. (Siehe Abschnitt 5.3.) Beim Fetus kann dessen Urinproduktion in utero stimuliert werden. Weiters können bei Anwendung in der Spätschwangerschaft ototoxische Wirkungen sowie eine hypokaliämische Alkalose beim Fetus entstehen.

Diuretika sind für die routinemäßige Therapie von Hypertonie und Ödemen in der Schwangerschaft nicht geeignet, weil sie die Perfusion der Plazenta beeinträchtigen und damit das intrauterine Wachstum.

Falls Furosemid bei Herz- oder Niereninsuffizienz der Schwangeren angewendet werden muss, sind Elektrolyte und Hämatokrit sowie das Wachstum des Fetus genau zu überwachen. Eine Verdrängung des Bilirubins aus der Albuminbindung und damit ein erhöhtes Kernikterusrisiko bei Hyperbilirubinämie werden für Furosemid diskutiert.

Stillzeit

Die Anwendung von Lasitace während der Stillzeit ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen waren Elektrolytstörungen, Hypovolämie und Dehydratation (v. a. bei älteren Patienten), Kreatininanstieg und Triglyzeridanstieg im Blut sowie Hypotonie und orthostatische Regulationsstörungen.

Die Häufigkeiten in Bezug auf Furosemid wurden von Literaturdaten abgeleitet, die sich auf Studien, in denen Furosemid bei insgesamt 1.387 Patienten bei jeder möglichen Dosierung und Indikation eingesetzt wurde, beziehen. Wenn die Häufigkeitsangaben für dieselbe Nebenwirkung abweichend waren, dann wurde die höchste Häufigkeitsangabe zugrunde gelegt.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben 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: $< 1/10.000$	Häufigkeit nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

MedDRA-Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
--------------------------	-------------	--------	--------------	--------	-------------	---------------

<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>		Hämokonzentration	Thrombozytopenie	Eosinophilie, Leukopenie, Rückgang der Erythrozytenzahl, verringerte Hämoglobinwerte	Hämolytische Anämie, aplastische Anämie, Agranulozytose	Knochenmarkdepression, Panzytopenie
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>			Juckreiz, Haut- und Schleimhautreaktionen (siehe Nebenwirkungen der Haut)	Schwere anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen, wie anaphylaktischer Schock		Anstieg antinukleärer, Verschlechterung oder Aktivierung eines systemischen Lupus erythematoses
<i>Endokrine Erkrankungen</i>						Syndrom der inadäquaten antidiuretischen Hormonsekretion (SIADH)
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	Elektrolytstörungen (einschließlich symptomatischer), Hypovolämie und Dehydratation (v. a. bei älteren Patienten), Kreatininanstieg im Blut, Triglyzeridanstieg im Blut	Hyponatriämie, Hypochlorämie, Hypokaliämie (Furosemid) oder Hyperkaliämie (Ramipril), Anstieg von Cholesterin im Blut, Hyperurikämie, Gichtanfälle	Beeinträchtigte Glukosetoleranz (latenter Diabetes mellitus), Anorexie, Appetitlosigkeit			Hypokalzämie, Hypomagnesiämie, Harnstoffanstieg im Blut, metabolische Alkalose, Pseudo-Bartter-Syndrom
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>			Depressive Verstimmungen, Angst, Nervosität, Unruhe, Schlafstörungen, einschließlich Somnolenz			Aufmerksamkeitsstörungen

<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>		Kopfschmerzen, Schwindel, hepatische Enzephalopathie bei Patienten mit hepatozellulärer Insuffizienz (siehe Abschnitt 4.3)	Verlust des Geschmackssinns, Geschmacksstörungen	Tremor, Gleichgewichtsstörungen, Parästhesien, Verwirrtheit und lethargischer Zustand		Zerebrale Ischämie, einschließlich ischämischen Schlaganfalls und transitorischer ischämischer Attacken, Beeinträchtigung der psychomotorischen Fähigkeiten, Gefühl des Brennens auf der Haut, Geruchsstörungen; Schwindel, Ohnmacht oder Bewusstlosigkeit (verursacht durch symptomatische Hypotonie)
<i>Augenerkrankungen</i>			Sehstörungen, Verstärkung einer bestehenden Myopie (zum Teil auch Verstärkung einer bestehenden Myopathie)	Konjunktivitis		
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>			Reversible Hörstörungen, Taubheit (manchmal irreversibel)	Ohrgeräusche (Tinnitus)		
<i>Herz-erkrankungen</i>			Myokardischämie, einschließlich Angina pectoris oder Myokardinfarkt, Tachykardie, Arrhythmie, Palpitationen, periphere Ödeme			
<i>Gefäß-erkrankungen</i>	Hypotonie und orthostatische Regulationsstörungen	Synkope	Flush	Gefäßstenosen, Hypoperfusion, Vaskulitis		Raynaud-Syndrom, Thrombose, Kreislaufbeschwerden: Kopfschmerzen, Schwindel, Sehstörungen, Mundtrockenheit und Durst
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</i>		Trockener Reizhusten, Bronchitis, Sinusitis, Dyspnoe	Bronchospasmus, einschließlich Verschlechterung eines Asthma bronchiale, Schwellungen der Nasenschleimhaut			

<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>		Entzündungen des Magen-Darm-Traktes	Anstieg der Pankreasenzyme, angioneurotische Ödeme des Dünndarms, Schmerzen im Oberbauch, einschließlich Gastritis, Obstipation, Übelkeit	Glossitis, Magen-Darm-Beschwerden (z. B. Erbrechen, Diarrhö)	Akute Pankreatitis	Stomatitis aphthosa
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>			Erhöhung von konjugiertem Bilirubin	Leberzellschäden	Cholestase, erhöhte Lebertransaminasen	Akutes Leberversagen, cholestatische oder zytolytische Hepatitis (in Ausnahmefällen mit Todesfolge)
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>			Angioneurotische Ödeme, in Ausnahmefällen kann die Atemwegsobstruktion aufgrund der Angioödeme tödlich sein; Pruritus; Hyperhidrose, Juckreiz, Urtikaria, Rash, Dermatitis bullosa, Pemphigoid bzw. Exanthem, Purpura, Erythema multiforme, Dermatitis exfoliativa, Photosensibilität	Onycholyse		Pemphigus, Verschlimmerung einer Psoriasis, psoriasiforme Dermatitis, pemphigoides oder lichenoides Exanthem oder Enanthem, Alopezie, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, AGEP (akute generalisierte exanthematische Pustulose), DRESS (Arzneimittel-ausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen), lichenoides Reaktionen
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>		Muskelkrämpfe, Myalgie	Arthralgie			Fälle von Rhabdomyolyse wurden berichtet, oft im Zusammenhang mit schwerer Hypokaliämie (siehe Abschnitt 4.3).

<i>Erkrankungen der Niere und Harnwege</i>		Erhöhtes Harnvolumen	Nierenfunktionsstörungen, einschließlich akuten Nierenversagens, gesteigerte Diurese, Verschlechterung einer vorbestehenden Proteinurie	Nierenentzündung (tubulointerstitielle Nephritis)		Symptome einer Harnabflussbehinderung (z. B. bei Prostatahypertrophie, Hydronephrose, Ureterstenose), Natriumkonzentration im Harn erhöht, Chloridkonzentration im Harn erhöht, Harnverhalten, Sekundärkomplikationen (bei Patienten mit Harnverhalten), Nephrokalzinose/-Nephrolithiasis bei frühgeborenen Kindern, Nierenversagen
<i>Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen</i>						Persistierender Ductus arteriosus Botalli, osteoklastische Knochenschädigung bei Neugeborenen. Bei Frühgeborenen, die mit Furosemid behandelt werden, kann sich eine Nephrolithiasis und/oder eine Nephrokalzinose entwickeln.
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>			Vorübergehende erektile Impotenz, verminderte Libido			Gynäkomastie
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>		Brustschmerzen, Müdigkeit		Asthenie, fieberhafte Zustände, Dehydratation		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Pseudo-Bartter-Syndrom im Zusammenhang mit Missbrauch und/oder Langzeitbehandlung mit Furosemid.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Fälle von Taubheit, zum Teil irreversibel, wurden nach der oralen oder i. v. Verabreichung berichtet.

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

*Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>*

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome:

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.

Das klinische Bild einer akuten oder chronischen Überdosierung mit **Furosemid** ist vom Ausmaß des Wasser- und Elektrolytverlustes abhängig. Überdosierung kann zu Hypotonie, orthostatischen Regulationsstörungen, Elektrolytstörungen (Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypochlorämie) oder Alkalose führen. Bei stärkeren Flüssigkeitsverlusten kann es zu ausgeprägter Hypovolämie, Dehydratation, Kreislaufkollaps und Hämokonzentration mit Thromboseneigung kommen. Bei raschen Wasser- und Elektrolytverlusten können delirante Zustandsbilder auftreten. Selten tritt ein anaphylaktischer Schock (Symptome: Schweißausbruch, Übelkeit, Zyanose, starker Blutdruckabfall, Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma u. a.) auf. Eine Hyperkaliämie kann zu Herzrhythmusstörungen (z. B. Vorhofflimmern, Kammerflimmern, AV-Block), Herzstillstand, EKG-Veränderungen (hohe zeltförmige T-Zacken und zunehmende Verbreiterung des QRS-Komplexes), Blutdruckabfall mit peripherem Kreislaufkollaps und neurologischen Störungen (schlafte Lähmungen, Apathie, Verwirrheitszustände) führen.

Therapie:

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 alpha-1-adrenergen Agonisten oder Angiotensin II (Angiotensinamid). Ramiprilat, der aktive Metabolit von Ramipril, ist kaum dialysierbar.

In schweren Fällen müssen die vitalen Parameter überwacht sowie wiederholte Kontrollen des Wasser- und Elektrolythaushalts, des Säure-Basen-Haushalts, des Blutzuckers und der harnpflichtigen Substanzen durchgeführt und Abweichungen gegebenenfalls korrigiert werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: ACE-Hemmer, Kombinationen; ACE-Hemmer und Diuretika, ATC-Code: C09BA05.

Lasitace Kapseln sind eine Kombination des ACE-Hemmers Ramipril und des Schleifendiuretikums Furosemid.

Lasitace Kapseln haben daher sowohl antihypertensive als auch diuretische Wirkung.

Ramipril

Wirkmechanismus

Ramiprilat, der aktive Metabolit des Prodrugs Ramipril, hemmt das Enzym Dipeptidylcarboxypeptidase I (auch als angiotensin-converting enzyme/Angiotensinkonversionsenzym 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 Vasodilatators Bradykinin. Eine verminderte Bildung von Angiotensin II und die Hemmung des Bradykininabbaus führen zu einer Vasodilatation.

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

Pharmakodynamik

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 bis 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 Diuretikatherapie 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.

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

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-Rezeptorantagonisten 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-Rezeptorantagonisten übertragbar.

Aus diesem Grund sollten ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten 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-Rezeptorantagonisten 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).

Furosemid

Wirkmechanismus

Furosemid ist ein starkes, kurz und schnell wirksames Schleifendiuretikum. Es hemmt im aufsteigenden Ast der Henle-Schleife über eine Blockierung der $\text{Na}^+ / 2 \text{Cl}^- / \text{K}^+$ -Ionen-Carrier die Rückresorption dieser Ionen. Die fraktionelle Natriumausscheidung kann dabei bis zu 35 % des glomerulär filtrierte Natriums betragen. Als Folge der erhöhten Natriumausscheidung kommt es sekundär durch osmotisch gebundenes Wasser zu einer verstärkten Harnausscheidung und zu einer Steigerung der distalen tubulären K^+ -Sekretion. Ebenfalls erhöht ist die Ausscheidung der Ca^{2+} - und Mg^{2+} -Ionen. Neben den Verlusten an den genannten Elektrolyten kann es zu einer verminderten Harnsäureausscheidung und zu Störungen des Säure-Basen-Haushalts in Richtung metabolische Alkalose kommen.

Furosemid unterbricht den tubuloglomerulären Feed-back-Mechanismus an der Macula densa, so dass es zu keiner Abschwächung der saluretischen Wirksamkeit kommt.

Furosemid führt zu einer dosisabhängigen Stimulierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems.

Pharmakodynamik

Furosemid führt bei Herzinsuffizienz akut zu einer Senkung der Vorlast des Herzens durch Erweiterung der venösen Kapazitätsgefäße. Dieser frühe vaskuläre Effekt scheint durch Prostaglandine vermittelt zu sein und setzt eine ausreichende Nierenfunktion mit Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und eine intakte Prostaglandinsynthese voraus.

Furosemid wirkt blutdrucksenkend infolge einer gesteigerten Natriumchloridausscheidung und einer verminderten Ansprechbarkeit der glatten Gefäßmuskulatur auf vasokonstriktorische Reize sowie infolge einer Blutvolumenabnahme.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ramipril

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 bis 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 bis 10 mg Ramipril 13 bis 17 Stunden und länger bei der Gabe der niedrigeren Dosen (1,25 bis 2,5 mg).

Dieser Unterschied beruht auf der Sättigungskapazität der Enzym-Ramiprilat-Bindung.

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.

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:

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.

Furosemid

Resorption

Nach oraler Applikation wird Furosemid zu 50–70 % aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz oder nephrotischem Syndrom kann die Resorption auf weniger als 30 % reduziert sein.

Der Wirkungseintritt kann nach ca. 30 Minuten erwartet werden. Maximale Plasmaspiegel werden nach ca. 1 Stunde gemessen.

Verteilung

Die Serumproteinbindung beträgt für Furosemid ca. 98 %. Die Bindung erfolgt hauptsächlich an Albumin. Sie kann bei Niereninsuffizienz um bis zu 10 % reduziert sein. Das relative Verteilungsvolumen liegt bei 0,2 l/kg Körpergewicht.

Biotransformation

Furosemid wird in der Leber nur geringgradig metabolisiert (ca. 10 %) und überwiegend unverändert ausgeschieden.

Elimination

Die Ausscheidung der Metaboliten erfolgt vorwiegend renal ($\frac{2}{3}$). Zu einem Drittel erfolgt sie über Galle und Faeces.

Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei normaler Nierenfunktion bei ca. 90 Minuten. Sie kann sich bei terminaler Niereninsuffizienz auf bis zu 24 Stunden verlängern.

Patienten mit nephrotischem Syndrom (siehe Abschnitt 4.4):

Bei bestehendem nephrotischem Syndrom führt die reduzierte Plasmaproteinkonzentration zum Anstieg von ungebundenem, freiem Furosemid. Die Wirksamkeit von Furosemid ist bei diesen Patienten infolge der Bindung an intratubuläres Albumin und der erniedrigten tubulären Sekretion, reduziert.

Furosemid ist schlecht dialysierbar.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:

Bei Patienten mit Leberversagen steigt die Halbwertszeit von Furosemid aufgrund des größeren Verteilungsvolumens um 30 % bis 90 % an. Zusätzlich gibt es in dieser Patientengruppe umfangreiche Variationen in allen pharmakokinetischen Parametern.

Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz, schwerer Hypertonie, ältere Patienten (siehe Abschnitt 4.2):

Die Elimination von Furosemid ist aufgrund einer reduzierten Nierenfunktion bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz, schwerer Hypertonie und bei älteren Patienten herabgesetzt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Ramipril

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.

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.

Furosemid

Chronische Toxizitätsstudien an Ratten und Hunden führten zu Veränderungen an den Nieren (u. a. Fibrosierung und Kalzifizierung der Nieren) bei einer 10- bzw. 20-mal so hohen Gabe im Vergleich zur Höchstdosis beim Menschen.

Konventionelle Studien bezüglich des genotoxischen und tumorerzeugenden Potenzials lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In Studien zur Reproduktionstoxikologie an Rattenfeteten traten nach Gabe hoher Dosen eine verminderte Anzahl differenzierter Glomeruli, Skelettanomalien an Scapula, Humerus und Rippen (bedingt durch Hypokaliämie) sowie Hydronephrosen bei Maus- und Kaninchenfeteten auf.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:

Hypromellose, mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat.

Kapselhülle:

Lasitace 5 mg/20 mg Kapseln:
Gelatine, Titandioxid (E 171), Eisenoxid gelb (E 172), Erythrosin (E 127).

Lasitace 5 mg/40 mg Kapseln:
Gelatine, Titandioxid (E 171), Chinolingelb (E 104), Erythrosin (E 127).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC-PE-PVDC/Aluminiumblisterpackung mit 28 Kapseln.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

sanofi-aventis GmbH
Leonard-Bernstein-Straße 10
1220 Wien
Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Lasitace 5 mg/20 mg Kapseln: 1-21360
Lasitace 5 mg/40 mg Kapseln: 1-21361

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 16.04.1996
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24.01.2013

10. STAND DER INFORMATION

September 2019

Rezeptpflicht/Apothekenpflicht
Rezept- und apothekenpflichtig.