ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ramipril/HCT 1A Pharma 2,5 mg/12,5 mg – Tabletten
Ramipril/HCT 1A Pharma 5 mg/25 mg – Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ramipril/HCT 1A Pharma 2,5 mg/12,5 mg – Tabletten:
1 Tablette enthält 2,5 mg Ramipril und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Ramipril/HCT 1A Pharma 5 mg/25 mg – Tabletten:
1 Tablette enthält 5 mg Ramipril und 25 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Spuren an Natrium (als Natriumhydrogencarbonat und Natriumstearylfumarat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Ramipril/HCT 1A Pharma 2,5 mg/12,5 mg – Tabletten:
Weiße, längliche Tabletten mit einer Bruchrille auf beiden Seiten und dem Prägedruck `R15` auf einer Seite.
Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

Ramipril/HCT 1A Pharma 5 mg/25 mg – Tabletten:
Weiße, längliche Tabletten mit einer Bruchrille auf beiden Seiten und dem Prägedruck `R30`auf einer Seite.
Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Essentielle Hypertonie, wenn die Monotherapie mit Ramipril alleine keinen ausreichenden Behandlungserfolg gezeigt hat und wenn der Blutdruck mit den beiden Einzelsubstanzen in der gleichen Dosierung ausreichend eingestellt ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Es wird empfohlen, Ramipril/HCT 1A Pharma einmal täglich zur selben Tageszeit, vorzugsweise morgens, einzunehmen.
Ramipril/HCT 1A Pharma kann vor, während oder nach den Mahlzeiten eingenommen werden, da die Bioverfügbarkeit nicht durch Nahrungsaufnahme beeinflusst wird (siehe Abschnitt 5.2).

Dosierung

Erwachsene

Die Dosis wird entsprechend dem Patientenprofil (siehe Abschnitt 4.4) und den Blutdruckwerten individuell eingestellt. Die Anwendung der fixen Kombination Ramipril und Hydrochlorothiazid wird üblicherweise erst nach vorangegangener individueller Dosiseinstellung mit den Einzelsubstanzen empfohlen.

Zu Behandlungsbeginn wird Ramipril/HCT 1A Pharma in der niedrigstmöglichen Dosis verabreicht. Falls erforderlich, kann die Dosis schrittweise erhöht werden, um die Zielvorgabe des Blutdrucks zu erreichen. Die zulässigen Höchstdosen betragen 10 mg Ramipril und 25 mg Hydrochlorothiazid täglich.

Besondere Patientengruppen

Mit Diuretika behandelte Patienten

Bei Patienten unter Diuretika ist Vorsicht geboten, da es zu Beginn der Therapie zu einer Hypotonie kommen kann.

In Abhängigkeit von der Wirkungsdauer des verabreichten Diuretikums sollte dieses zumindest 2-3 Tage vor Beginn der Behandlung mit Ramipril/HCT 1A Pharma abgesetzt oder zumindest in seiner Dosierung reduziert werden

Ist ein Absetzen nicht möglich, wird empfohlen, die Behandlung mit der niedrigsten Ramiprildosis (1,25 mg täglich) in einer freien Kombination zu beginnen und erst danach auf eine Anfangsdosis von nicht mehr als 2,5 mg Ramipril/12,5 mg Hydrochlorothiazid pro Tag umzustellen.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Es wird empfohlen, zu Beginn der Behandlung die Nierenfunktion zu kontrollieren.

Wegen des Bestandteils Hydrochlorothiazid ist Ramipril/HCT 1A Pharma bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist möglicherweise eine niedrigere Dosis Ramipril/HCT 1A Pharma angebracht. Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 60 ml/min sind nach einer Ramipril-Monotherapie nur mit der niedrigsten Dosis der fixen Kombination Ramipril und Hydrochlorothiazid zu behandeln. Die zulässigen Höchstdosen betragen 5 mg Ramipril und 25 mg Hydrochlorothiazid täglich.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion darf die Behandlung mit Ramipril/HCT 1A Pharma nur unter strenger medizinischer Überwachung eingeleitet werden, die höchste Tagesdosis beträgt 2,5 mg Ramipril und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Ramipril/HCT 1A Pharma ist bei schwerer Leberinsuffizienz kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Ältere Patienten (ab 65 Jahren)

Es wird empfohlen, zu Beginn der Behandlung die Nierenfunktion zu kontrollieren. Insbesondere bei sehr alten und gebrechlichen Patienten ist die Anfangsdosis niedriger zu wählen und wird die anschließende Dosiseinstellung allmählicher vorgenommen, da die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen höher ist.

Kinder und Jugendliche

Ramipril/HCT 1A Pharma ist für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren aufgrund nicht ausreichender Daten zur Unbedenklichkeit kontraindiziert.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Ramipril/HCT 1A Pharma muss mit Flüssigkeit geschluckt werden. Die Tablette darf nicht zerkaut oder zerstoßen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, andere ACE-Hemmer, andere Thiaziddiuretika, Sulfonamide oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- angioneurotisches Ödem in der Vorgeschichte (hereditär, idiopathisch oder früheres Angioödem aufgrund der Einnahme von ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten)
- extrakorporale Behandlungen, bei denen es zu einem Kontakt zwischen Blut und negativ geladenen Oberflächen kommt (siehe Abschnitt 4.5)
- stark eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatininclearance < 30 ml/min) oder Anurie
- stark eingeschränkte Leberfunktion und/oder Cholestase, hepatische Enzephalopathie
- hämodynamisch relevante Zustände:
    - Signifikante beidseitige Nierenarterienstenose oder einseitige Nierenarterienstenose bei nur einer funktionsfähigen Niere
    - Aorten- oder Mitralklappenstenose,
    - obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie
- Zustand nach Nierentransplantation
- Hypovolämie
- unbehandelte, dekompensierte Herzinsuffizienz
- klinisch relevante Elektrolytstörungen wie Hypokaliämie, Hyponatriämie, die sich im Lauf der Therapie verschlechtern können
- primärer Hyperaldosteronismus
- Die gleichzeitige Anwendung von Ramipril/HCT 1A Pharma 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).
- gleichzeitige Anwendung einer Sacubitril/Valsartan-Therapie. Die Behandlung mit Ramipril/HCT darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5).
- Kinder und Jugendliche (da noch keine Therapieerfahrungen vorliegen)
- zweites und drittes Trimester der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.4 und 4.6)
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Patientengruppen

Schwangerschaft

Die Behandlung mit einem ACE-Hemmer, wie Ramipril, oder einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIRA) sollte nicht während einer Schwangerschaft begonnen werden. Sofern die Fortsetzung der Behandlung mit einem ACE-Hemmer 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 einem ACE-Hemmer/AIIRA sofort abgesetzt und falls erforderlich mit einer Alternativbehandlung begonnen werden (siehe auch Abschnitt 4.3 und 4.6).

Patienten mit hohem Hypotonie-Risiko

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 1. Mal oder erstmals gleichzeitig mit einem Diuretikum verabreicht wird oder bei der 1. Dosissteigerung.

Eine erhöhte Aktivität 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 2. funktionsfähigen Niere
- Patienten mit manifestem oder latentem Flüssigkeits- oder Salzmangel (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 Salzmangel auszugleichen (bei Patienten mit Herzinsuffizienz sind diese Maßnahmen jedoch sorgfältig gegenüber dem Risiko einer Volumenüberlastung abzuwägen).

Chirurgie/Anästhesie
Bei Patienten mit einem größeren operativen Eingriff oder während einer Anästhesie mit Substanzen, die Hypotonie auslösen, kann Ramipril möglicherweise die Angiotensin-II Bildung hemmen als sekundäre Reaktion auf die kompensierende Reninfreisetzung. Eine durch diesen Mechanismus ausgelöste Hypotonie kann durch Volumensubstitution korrigiert werden. Es wird empfohlen, die Behandlung mit ACE-Hemmern wie Ramipril möglichst 1 Tag vor einer Operation abzusetzen.

Symptomatische Hypotonie
Eine symptomatische Hypotonie wurde bei Patienten mit unkomplizierter Hypertonie selten beobachtet. Bei hypertensiven Patienten ist die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Blutdruckabfalls unter Behandlung mit ACE Hemmern höher bei Volumenverlust (z.B. durch Diuretika-Therapie, salzarme Diät, Dialyse, Diarrhö oder Erbrechen) oder bei schwerer Renin-bedingter Hypertonie (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8). Bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine symptomatische Hypotonie muss der Therapiebeginn sowie die Dosisanpassung engmaschig überwacht werden. Dies trifft auch zu für Patienten mit ischämischer Herz- oder zerebrovaskulärer Erkrankung, bei denen ein ausgeprägter Blutdruckabfall in einem Myokardinfarkt oder einem zerebrovaskulären Insult resultieren könnte. Im Falle eines Blutdruckabfalls muss der Patient in Rückenlage gebracht werden und, wenn notwendig, eine intravenöse Volumensubstitution mit Kochsalzlösung erhalten. Eine vorübergehende hypotensive Reaktion stellt keine Kontraindikation für eine weitere Anwendung dar, die üblicherweise ohne Schwierigkeiten fortgeführt werden kann, nachdem sich der Blutdruck durch die Volumensubstitution normalisiert hat.

Patienten mit Herzinsuffizienz
Bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit oder ohne begleitende Niereninsuffizienz wurde symptomatische Hypotonie beobachtet. Diese kann insbesondere bei Patienten mit schwererer Herzinsuffizienz, die sich durch die Anwendung hoher Dosen von Schleifendiuretika, Hyponatriämie oder funktionelle Nierenfunktionseinschränkung äußert, auftreten. Deshalb sollte bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (Klasse IV) die Behandlung unter engmaschiger medizinischer Überwachung und mit geringer Anfangsdosis begonnen werden.
Bei einigen Herzinsuffizienz-Patienten mit normalem oder niedrigem Blutdruck kann durch Ramipril eine zusätzliche Senkung des systemischen Blutdrucks erfolgen. Dies ist eine zu erwartende Wirkung und üblicherweise kein Grund für ein Absetzen der Therapie. Erst bei symptomatischer Hypotonie kann eine Dosisreduktion oder ein Beenden der Therapie mit Ramipril erforderlich werden. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz muss die Nierenfunktion überwacht werden.

Aorten- oder Mitralklappenstenose / hypertrophe Kardiomyopathie
Wie bei anderen ACE-Hemmern muss Ramipril bei Patienten mit Mitralklappenstenose und einer Ausflussbehinderung des linken Ventrikels wie Aortenstenose oder hypertrophe

Kardiomyopathie vorsichtig angewendet werden. Bei hämodynamisch relevanten Fällen darf die fixe Kombination nicht angewendet werden.

Ältere Patienten
Die Ermittlung der Nierenfunktion zu Beginn der Behandlung mit ACE-Hemmern wird für ältere Patienten empfohlen, da einige ältere Patienten besonders stark auf ACE-Hemmer ansprechen (siehe Abschnitt 4.2).

Eingeschränkte Leberfunktion / Leberinsuffizienz
Thiazide müssen bei Patienten mit herabgesetzter Leberfunktion oder fortschreitenden Leberfunktionsstörungen mit Vorsicht angewendet werden, da geringfügige Schwankungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt ein hepatisches **Koma** auslösen können (siehe Abschnitt 4.3).

Elektrolytstörungen aufgrund einer Therapie mit Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, können zu einer **hepatischen Enzephalopathie** bei Patienten mit Lebererkrankungen führen. Im Falle einer hepatischen Enzephalopathie muss die Behandlung sofort abgesetzt werden.

ACE-Hemmer wurden sehr selten mit einem Syndrom in Verbindung gebracht, das mit cholestatischem Ikterus oder einer Hepatitis beginnt und bis zu einer fulminanten hepatischen Nekrose und (manchmal) Tod fortschreitet. Der diesem Syndrom zugrundeliegende Mechanismus ist nicht geklärt. Entwickeln Patienten unter ACE-Hemmer Ikterus oder eine ausgeprägte Erhöhung der Leberenzyme, muss Ramipril abgesetzt und geeignete medizinische Folgemaßnahmen eingeleitet werden.

Überwachung der Nierenfunktion
Die Nierenfunktion sollte vor und während der Behandlung sorgfältig überwacht, und die Dosierung besonders zu Beginn der Behandlung angepasst werden. Eine besonders sorgfältige Überwachung ist vor allem bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2). Es besteht ein Risiko der Schädigung der Nierenfunktion, besonders bei Patienten mit Herzinsuffizienz, nach einer Nierentransplantation oder nach renovaskulären Erkrankungen, inklusive Patienten mit hämodynamisch relevanter unilateraler Arterienstenose (siehe Abschnitt 4.3).

Eingeschränkte Nierenfunktion/Nierenarterienstenose
Ramipril/Hydrochlorothiazid muss bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit Vorsicht angewendet werden. Eine regelmäßige Überwachung von Kalium-, Kreatinin und Harnsäurespiegel wird empfohlen. (siehe Abschnitt 4.2.). Bei Patienten mit Herzinsuffizienz kann eine nach Beginn der ACE-Hemmer-Therapie auftretende Hypotonie zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion führen. Es wurde in dieser Situation über akutes, normalerweise reversibles, Nierenversagen berichtet.

Wird eine Nierenarterienstenose vermutet, sollte vor Beginn der Behandlung eine Renographie durchgeführt werden. Bei einigen Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder mit einer Arterienstenose bei Einzelniere, die mit ACE-Hemmern behandelt wurden, wurden Anstiege des Blutharnstoffs und des Serumkreatinins gesehen (siehe Abschnitt 4.3), Das kommt bei Patienten mit Niereninsuffizienz eher vor.

Bei gleichzeitigem Vorliegen einer renovaskulären Hypertonie besteht ein erhöhtes Risiko einer schweren Hypotonie und Niereninsuffizienz. Bei diesen Patienten muss die Behandlung unter engmaschiger medizinischer Überwachung mit niedrigen Dosen und vorsichtiger Dosistitration begonnen werden. Da die Behandlung mit Diuretika zum oben Beschriebenen beiträgt, müssen diese abgesetzt werden und die Nierenfunktion während der ersten Wochen der Ramipril-Therapie überwacht werden.

Bei einigen Patienten ohne ersichtliche vorbestehende Nierengefäßerkrankung kam es zu einem Anstieg des Blutharnstoffs und Serumkreatinins, die üblicherweise schwach ausgeprägt

und vorübergehend waren, besonders wenn Ramipril gemeinsam mit einem Diuretikum verabreicht wurde. Normalerweise tritt dies eher bei Patienten mit bereits bestehender Nierenschädigung auf. Es kann eine Dosisreduktion und/oder ein Absetzen des Diuretikums und/oder von Ramipril erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2)

Thiazide können bei Patienten mit Nierenerkrankungen eine Urämie verursachen. Bei Patienten mit herabgesetzter Nierenfunktion können kumulative Effekte von Arzneimitteln auftreten. Wenn sich eine Niereninsuffizienz entwickelt, die durch einen Anstieg von Stickstoff, der nicht aus Proteinen stammt, charakterisiert ist, ist eine sorgfältige Evaluierung nötig und das Absetzen des Diuretikums zu erwägen (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit Nierentransplantation
Da keine Erfahrungen mit Ramipril bei Patienten mit dem Zustand nach einer Nierentransplantation vorliegen, wird die Verabreichung von Ramipril bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Elektrolyt-Ungleichgewicht
Wie bei allen mit Diuretika behandelten Patienten muss eine regelmäßige Bestimmung der Serumelektrolyte in geeigneten Intervallen durchgeführt werden. ACE-Hemmer können ein Ungleichgewicht im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt verursachen (Hypokaliämie, Hyponatriämie und hypochlorämische Alkalose). Warnsignale eines Flüssigkeits- und Elektrolyt-Ungleichgewichtes sind Mundtrockenheit, Durst, Schwäche, Lethargie, Benommenheit, Unruhe, Myalgie oder Muskelkrämpfe, Muskelermüdung, Hypotonie, Oligurie, Tachykardie und gastrointestinale Störungen wie Übelkeit und Erbrechen. Obwohl sich infolge der Anwendung von Thiazid-Diuretika eine **Hypokaliämie** entwickeln kann, kann die gleichzeitige Anwendung von Ramipril die Diuretika-induzierte Hypokaliämie reduzieren. Die Möglichkeit einer Hypokaliämie ist am größten bei Patienten mit Leberzirrhose, bei Patienten mit einer schnellen Diurese, bei Patienten mit einer inadäquaten oralen Elektrolytzufuhr und bei Patienten, die gleichzeitig mit Kortikosteroiden oder ACTH behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.5). Die erste Messung des Serumkaliumspiegels sollte in der ersten Woche nach Behandlungsbeginn durchgeführt werden. Wenn niedrige Kaliumspiegel festgestellt werden, ist eine Korrektur erforderlich.
Bei einigen Patienten unter ACE-Hemmer-Behandlung wurde ein Anstieg des Serumkaliums beobachtet. 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. Allerdings kann es bei Patienten mit einer beeinträchtigten Nierenfunktion, Verschlechterung der Nierenfunktion, Patienten > 70 Jahren, Diabetes mellitus, Dehydratation, akute kardiale Dekompensation, metabolische Azidose und Patienten die Kalium-Ergänzungsmittel (einschließlich Salzersatzmittel), kaliumsparende Diuretika (z. B. Spironolacton, Eplerenon, Triamteren oder Amilorid), oder andere Arzneimitteln, die zu einem Anstieg der Werte von Serum-Kalium führen können (z. B. Heparin, Trimethoprim oder Co-Trimoxazol, auch bekannt als Trimethoprim/Sulfamethoxazol insbesondere Aldosteron-Antagonisten oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker) einnehmen, zu einer Hyperkaliämie kommen. Die Gabe von Kaliumpräparaten, kaliumsparenden Diuretika oder kaliumhältigen Salzen kann, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, zu einer signifikanten Erhöhung von Serum-Kalium führen. Hyperkaliämie kann zu schwerwiegenden, manchmal letalen Arrhythmien führen. Ist die gleichzeitige Gabe von Ramipril mit einer der o.g. Substanzen erforderlich, muss deren Anwendung mit besonderer Vorsicht und unter häufiger Überwachung von Serum-Kalium und Nierenfunktion erfolgen (siehe Abschnitt 4.5).
Bei ödematösen Patienten kann es bei heißem Wetter zu einer **Hyponatriämie** kommen.
Eine Verminderung der Natriumspiegel kann zu Beginn der Behandlung asymptomatisch verlaufen, regelmäßige Untersuchungen sind daher notwendig.
Aufgrund des Syndroms der inadäquaten Sekretion des Antidiruetischen-Hormons (SIADH) wurde bei einigen Patienten nach Behandlung mit Ramipril eine Hyponaträmie beobachtet.
Erniedrigte Natriumspiegel können anfangs asymptomatisch sein; eine regelmäßige Untersuchung ist daher unbedingt notwendig. Bei älteren Patienten und Patienten mit Leberzirrhose sollten die Untersuchungen häufiger stattfinden.

Der Chloridmangel ist im Allgemeinen leicht und erfordert keine Behandlung. Thiazide können die Kalziumausscheidung im Urin reduzieren und auch, wenn keine Störungen des Kalziumstoffwechsels bekannt sind, zu einem leichten vorübergehenden **Anstieg der Serumkalzium-Spiegel** führen. Eine ausgeprägte Hyperkalziämie kann ein Anzeichen für einen versteckten Hyperparathyreoidismus sein. Thiazide müssen vor der Durchführung eines Funktionstests der Nebenschilddrüsen abgesetzt werden. Thiazide führten zu einem Anstieg der renalen Magnesiumausscheidung, woraus eine **Hypomagnesiämie** resultieren kann.

Primärer Hyperaldosteronismus (Conn Syndrom)
Die Kombination Ramipril + Hydrochlorothiazid stellt bei primärem Hyperaldosteronismus nicht die Behandlung der Wahl dar. Wird Ramipril + Hydrochlorothiazid dennoch bei einem Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus angewendet, ist eine engmaschige Kontrolle des Kaliumblutspiegels erforderlich.

Hypersensibilität/Angioödem
Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Sacubitril/Valsartan ist wegen des erhöhten Risikos eines Angioödems kontraindiziert. Eine Behandlung mit Sacubitril/Valsartan darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Ramipril/HCT begonnen werden. Eine Behandlung mit Ramipril/HCT 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.
In diesen Fällen muss Ramipril umgehend abgesetzt, eine angemessene Behandlung eingeleitet und der Patient mindestens 12 bis 24 Stunden ärztlich überwacht werden, um ein komplettes Auflösen der Symptome vor Entlassung des Patienten sicherzustellen. Auch in den Fällen, die nur eine Zungenschwellung ohne Atembehinderung aufweisen, kann möglicherweise eine längere Beobachtung der Patienten notwendig sein, da eine Antihistaminika- und Kortikoidbehandlung nicht ausreichen könnte. Sehr selten wurde über Todesfälle durch Angioödeme bei Larynx- oder Zungenödem berichtet.
Bei Patienten mit Zungen-, Glottis- oder Larynxödem besteht eine Wahrscheinlichkeit für eine Atemwegsobstruktion, insbesondere bei Atemwegsoperationen in der Anamnese. In diesen Fällen muss unmittelbar eine Notfalltherapie eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.9), die die Gabe von Adrenalin und/oder Freilegung der Atemwege einschließen kann. Der Patient muss bis zur vollständigen und anhaltenden Symptombeseitigung unter strenger medizinischer Überwachung bleiben. Patienten mit nicht durch ACE-Hemmer induziertem Angioödem in der Anamnese können unter einer ACE-Hemmer-Behandlung einem erhöhten Risiko für ein Angioödem unterliegen (siehe Abschnitt 4.3).
Bei Patienten unter ACE-Hemmer-Behandlung wurde über intestinale Angioödeme berichtet. (siehe Abschnitt 4.8) Diese Patienten präsentierten sich mit Bauchschmerzen (mit oder ohne Übelkeit oder Erbrechen); in einigen Fällen gab es kein Angioödem des Gesichts in der Anamnese und die C1-Esterase-Spiegel waren normal. Das Angioödem wurde durch Verfahren wie Computertomographie oder Ultraschall des Abdomens oder bei Operationen diagnostiziert. Die Symptome verschwanden nach Absetzen des ACE-Hemmers. Intestinale Angioödeme sollten bei Patienten unter ACE-Hemmern, die sich mit Abdominalschmerzen präsentieren, in die Differentialdiagnose mit einbezogen werden.

Anaphylaktoide Reaktionen bei Hämodialysepatienten
Es wurde über anaphylaktoide Reaktionen bei Patienten berichtet, die mit High-Flux-Membranen (z.B. AN 69) dialysiert wurden und gleichzeitig mit einem ACE-Hemmer behandelt wurden. Bei diesen Patienten sollte die Verwendung einer anderen Dialysemembran oder eines anderen Antihypertensivums erwogen werden.

Anaphylaktoide Reaktionen während einer Low-density-Lipoprotein-(LDL)-Apherese
Selten wurden bei Patienten unter ACE-Hemmer-Behandlung während einer LDL-Apherese mit Dextransulfat lebensgefährliche anaphylaktoide Reaktionen beobachtet. Diese Reaktionen können vermieden werden durch zeitweises Absetzen der ACE-Hemmer vor jeder Apherese.

Desensibilisierung
Die Wahrscheinlichkeit und Schwere einer anaphylaktischen Reaktion auf Insektengift und andere Allergene ist bei Behandlung mit ACE-Hemmern erhöht. Patienten unter ACE-Hemmer-Behandlung zeigten während einer Desensibilisierungstherapie (z.B. Insektengift) anhaltende anaphylaktoide Reaktionen
Vor einer Desensibilisierungstherapie soll ein vorübergehendes Absetzten von Ramipril/HCT 1A Pharma in Betracht gezogen werden

Neutropenie/Agranulozytose
Über Neutropenie/Agranulozytose, Thrombozytopenie und Anämie wurde bei Patienten unter ACE-Hemmer-Behandlung berichtet. Es wurde auch von Knochenmarksdepression berichtet. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und ohne weitere komplizierende Faktoren tritt selten Neutropenie auf. Neutropenie und Agranulozytose sind nach Absetzen der ACE-Hemmer-Behandlung reversibel. Ramipril muss bei Patienten mit kollagenen Gefäßerkrankungen (z. B: Lupus erythematodes oder Sklerodermie), unter Behandlung mit Immunsuppressiva, Allopurinol oder Procainamid oder anderen Medikamenten, die zu Veränderungen des Blutbilds führen können oder bei gleichzeitigem Vorliegen mehrerer dieser Risikofaktoren - insbesondere bei vorbestehender Niereninsuffizienz - mit äußerster Vorsicht angewendet werden. Bei einigen dieser Patienten traten schwerwiegende Infektionen auf, die in wenigen Fällen durch intensive antibiotische Therapie nicht zu behandeln waren. Das weiße Blutbild sollte regelmäßig bei allen Patienten (insbesondere in der Anfangsphase der Behandlung) und häufiger bei diesen Risikopatienten kontrolliert werden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8). Die Patienten müssen angehalten werden, jedes Zeichen einer Infektion dem Arzt zu melden. Die fixe Dosiskombination von Ramipril und Hydrochlorothiazid muss abgesetzt werden, wenn eine Neutropenie (Neutrophile unter 1.000/mm^3) festgestellt oder vermutet wird.

Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie und sekundäres Engwinkelglaukom
Hydrochlorothiazid, ein Sulfonamid, kann idiosynkratische Reaktionen verursachen, und somit eine akute vorübergehende Myopie und ein akutes Engwinkelglaukom auslösen. Symptome beinhalten eine plötzliche Verminderung der Sehschärfe oder Schmerzen der Augen, die meist innerhalb von Stunden bis hin zu Wochen nach Beginn der Behandlung auftreten. Ein unbehandeltes Engwinkelglaukom kann zu Blindheit führen. Die Behandlung mit Hydrochlorothiazid soll umgehend abgebrochen werden. Eine rasche chirurgische Behandlung sollte in Erwägung gezogen werden, wenn der Augendruck weiterhin unkontrolliert bleibt. Sulfonamide und Sulfonamid-Derivate können eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, transienter Myopie und zu einem akuten Winkelverschlussglaukom führen kann.

Nicht-melanozytärer Hautkrebs
In zwei epidemiologischen Studien auf der Grundlage des dänischen nationalen Krebsregisters wurde ein erhöhtes Risiko von nicht-melanozytärem Hautkrebs (NMSC) [Basalzellkarzinom (BCC) und Plattenepithelkarzinom (SCC)] mit steigender kumulativer Dosis von Hydrochlorothiazid (HCTZ) beobachtet. Photosensibilisierende Wirkungen von HCTZ könnten zur Entstehung von NMSC beitragen.
Patienten, die HCTZ einnehmen, sollten über das NMSC-Risiko informiert werden, und es sollte ihnen geraten werden, ihre Haut regelmäßig auf neue Läsionen zu prüfen und unverzüglich alle verdächtigen Hautveränderungen zu melden. Den Patienten sollten mögliche vorbeugende Maßnahmen empfohlen werden, um das Risiko von Hautkrebs zu minimieren; z. B. Einschränkung der Exposition gegenüber Sonnenlicht und UV- Strahlung oder im Fall einer Exposition Verwendung eines angemessenen Sonnenschutzes. Verdächtige Hautveränderungen sollten unverzüglich untersucht werden, ggf. einschließlich histologischer

Untersuchungen von Biopsien. Bei Patienten, bei denen bereits ein NMSC aufgetreten ist, sollte die Verwendung von HCTZ überdacht werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

Ethnische Zugehörigkeit
ACE-Hemmer verursachen bei der Bevölkerung mit schwarzer Hautfarbe eine höhere Rate von Angioödemen als bei Patienten ohne schwarze Hautfarbe. Wie andere ACE-Hemmer zeigt Ramipril bei der Bevölkerung mit schwarzer Hautfarbe möglicherweise eine schlechtere blutdrucksenkende Wirkung als bei Patienten ohne schwarze Hautfarbe. Dies kann möglicherweise an der höheren Prävalenz eines niedrigen Renin-Status bei der Bevölkerung mit schwarzer Hautfarbe mit Hypertonie liegen.

Metabolische und endokrine Wirkungen
Eine Therapie mit Thiaziden kann die Glucosetoleranz herabsetzen. Es können bei Diabetes Dosisanpassungen von Insulin oder oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln nötig sein. Ein latenter Diabetes mellitus kann während einer Therapie mit Thiaziden manifest werden.
Bei diabetischen Patienten unter Behandlung mit oralen Antidiabetika oder Insulin muss während des ersten Behandlungsmonats mit einem ACE-Hemmer eine engmaschige Blutzuckerkontrolle erfolgen (siehe Abschnitt 4.5).
Anstiege von Cholesterin und Triglyceridspiegel wurden mit einer Thiazid- Diuretikatherapie in Zusammenhang gebracht. Bei einigen mit Thiazid-Diuretika behandelten Patienten kann einer Hyperurikämie auftreten oder sich eine manifeste Gicht entwickeln.

Husten
Im Zusammenhang mit der Anwendung von ACE-Hemmern wurde über Husten berichtet. Es handelt sich charakteristischerweise um nicht-produktiven, persistierenden Husten, der nach Absetzen der Therapie reversibel ist. Bei der Differentialdiagnose von Husten muss ACE-Hemmer-induzierter Husten berücksichtigt werden.

Andere
Bei Patienten mit oder ohne allergischem oder Bronchialasthma in der Anamnese können Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten. Es wurde über die Möglichkeit einer Verschlechterung oder Auslösung eines systemischen Lupus erythematodes berichtet.
In folgenden Fällen darf die feste Kombination von Ramipril und Hydrochlorothiazid ausschließlich nach äußerst sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung und unter regelmäßiger Überwachung von repräsentativen, klinischen Parametern und Laborwerten eingesetzt werden:

- gestörte Immunreaktion oder Kollagenosen (z. B. Lupus erythematodes, Sklerodermie)
- gleichzeitige systemische Behandlung mit Arzneimitteln zur Immunsuppression (z. B. Kortikoide, Zytostatika, Antimetaboliten), Allopurinol, Procainamid oder Lithium
- Gicht.

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-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 die 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.

Proteinurie

Kann insbesondere bei Patienten mit bestehender Niereninsuffizienz oder bei relativ hohen Dosen von ACE-Hemmern auftreten.

Gicht
Eine Thiazidtherapie kann bei bestimmten Patienten eine Hyperurikämie und/oder Gicht verursachen. Ramipril kann jedoch die Ausscheidung von Harnsäure erhöhen und so die hyperurikämische Wirkung von Hydrochlorothiazid abschwächen.

Akute Atemwegstoxizität
Es wurden sehr seltene schwere Fälle von akuter Atemwegstoxizität, einschließlich des akuten Atemnotsyndroms (ARDS), nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid berichtet. Ein Lungenödem entwickelt sich typischerweise innerhalb von Minuten bis Stunden nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid. Zu den Symptomen gehören zu Beginn Dyspnoe, Fieber, Verschlechterung der Lungenfunktion und Hypotonie. Bei Verdacht auf ARDS sollte Ramipril/HCT 1A Pharma abgesetzt und eine angemessene Behandlung eingeleitet werden. Hydrochlorothiazid darf nicht bei Patienten angewendet werden, bei denen nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid bereits einmal ein ARDS aufgetreten ist.

Lithium
Die gleichzeitige Anwendung von Lithium und Ramipril wird im Allgemeinen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Anti-Doping Test
Das in diesem Arzneimittel vorhandene Hydrochlorothiazid kann zu einem positiven Testergebnis bei einem Anti-Doping-Test führen.

Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kontraindizierte Kombinationen
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 einer anderen Antihypertensiva- Klasse erwogen werden.

Arzneimittel, die das Risiko eines Angioödems erhöhen: Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Sacubitril/Valsartan ist wegen des erhöhten Risikos eines Angioödems kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Dual-Blockade des Renin-Angiotensin -Systems (RAS) mit ACE-Hemmern, ARBs oder Aliskiren
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 Ergebnissen wir Hypotonie, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einher geht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Kombinationen, die besondere Vorsicht erfordern

Kaliumsparende Diuretika, Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzmittel andere Wirkstoffe, die das Serumkalium erhöhen: ACE-Hemmer mildern den Kaliumverlust

durch Diuretika. Obwohl der Serumkaliumwert üblicherweise im Normbereich bleibt, kann bei einigen Patienten, die mit Ramipril behandelt werden, eine Hyperkaliämie auftreten. Kaliumsparende Diuretika (z.B. Spironolacton, Eplerenon, Triamteren oder Amilorid), Kaliumpräparate oder kaliumhaltige Salzersatzmittel können zu einem signifikanten Anstieg des Serum-Kaliums führen. Vorsicht ist auch geboten, wenn Ramipril zusammen mit anderen Mitteln gegeben wird, die das Serumkalium erhöhen, wie Trimethoprim und Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol), weil Trimethoprim bekanntermaßen wie ein kaliumsparendes Diuretikum wie Amilorid wirkt. Deshalb wird die Kombination von Ramipril/HCT mit den vorgenannten Arzneimitteln nicht empfohlen.
Wenn die gleichzeitige Anwendung aufgrund einer nachgewiesenen Hypokaliämie angezeigt ist, hat sie mit Vorsicht und unter häufiger Überprüfung des Serum-Kaliums zu erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Diuretika
Wenn ein Diuretikum zur Therapie eines Patienten hinzugefügt wird, der Ramipril erhält, ist der antihypertensive Effekt üblicherweise additiv. Bei Patienten, die bereits Diuretika erhalten, und besonders solche, bei denen die diuretische Therapie vor kurzem eingeführt wurde, kann es fallweise zu einer ausgeprägten Reduktion des Blutdrucks kommen, wenn Ramipril hinzugefügt wird. Die Möglichkeit einer symptomatischen Hypotonie mit Ramipril kann durch Absetzen des Diuretikums vor Initiierung der Ramipril-Therapie minimiert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin kann zu einem erhöhten Risiko eines Angioödems führen (siehe Abschnitt 4.4).

Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) einschließlich Acetylsalicylsäure Die chronische Anwendung von NSAR kann die blutdrucksenkende Wirkung eines ACE-Hemmers verringern. NSAR und ACE-Hemmer erhöhen beide den Serum- Kaliumspiegel und können eine Verschlechterung der Nierenfunktion verursachen. Diese Wirkung ist in der Regel reversibel. Selten kann es - insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wie bei älteren oder dehydrierten Patienten - zu einem akuten Nierenversagen kommen.

Andere Antihypertensiva (z.B. Diuretika) und andere Wirkstoffe zur Blutdrucksenkung (z.B. Nitrate, trizyklische Antidepressiva, Anästhetika, akute Alkoholaufnahme, Baclofen, Alfuzosin, Doxazosin, Prazosin, Tamsulosin, Terazosin):
Die gleichzeitige Anwendung von Antihypertensiva kann die blutdrucksenkende Wirkung von Ramipril verstärken (siehe Abschnitt 4.2). Die gleichzeitige Anwendung mit Glyceroltrinitrat und anderen Nitraten oder anderen Vasodilatatoren kann zu einem weiteren Blutdruckabfall führen.

Trizyklische Antidepressiva / Antipsychotika / Anästhetika / Narkotika
Die gleichzeitige Anwendung von bestimmten Anästhetika, trizyklischen Antidepressiva und Antipsychotika mit ACE-Hemmern kann zu einer weiteren Blutdrucksenkung führen (siehe Abschnitt 4.4).

Lithiumsalze
Eine reversible Erhöhung der Serumlithiumkonzentrationen und der Lithiumtoxizität sind während einer gleichzeitigen Verabreichung von Lithium mit ACE-Hemmern beschrieben worden. Die gleichzeitige Verwendung von Thiaziddiuretika kann das Risiko einer Lithiumtoxizität erhöhen und die durch ACE-Hemmer bereits erhöhte Lithiumtoxizität verstärken. Die Verwendung von Ramipril mit Lithium wird nicht empfohlen, wenn sich diese Kombination jedoch als notwendig erweist, sollte eine sorgfältige Überwachung der Serumlithiumspiegel durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Orale Antidiabetika, Insulin

Epidemiologische Studien lassen vermuten, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Antidiabetika (Insulin, orale Antidiabetika) die blutzuckersenkende Wirkung mit dem Risiko einer Hypoglykämie verstärken kann. Dieses Phänomen schien eher während der ersten Wochen der kombinierten Anwendung und bei Patienten mit Niereninsuffizienz aufzutreten.
Hydrochlorothiazid kann möglicherweise deren Wirkung abschwächen oder deren blutzuckersenkende Wirkung wird durch Ramipril verstärkt. Deshalb sollte zu Beginn einer gleichzeitigen Behandlung der Blutzucker sorgfältig überwacht werden.

Orale Antikoagulanzien
Die gerinnungshemmende Wirkung wird durch gleichzeitige Gabe von Hydrochlorothiazid möglicherweise abgeschwächt.

Arzneimittel, die mit Torsades de pointes Tachykardie in Zusammenhang stehen
Wegen des Risikos einer Hypokaliämie ist Vorsicht angebracht, wenn Hydrochlorothiazid gemeinsam mit Arzneimitteln verabreicht wird, die mit *Torsades de pointes* in Zusammenhang gebracht werden, z.B. einige Antipsychotika und andere Arzneimittel, die bekanntermaßen *Torsades de pointes* induzieren.

Digitalisglykoside, Wirkstoffe die das QT-Intervall verlängern und Antiarrhythmika
Erhöhtes Risiko einer Digitalisintoxikation gemeinsam mit einer Thiazid-induzierten Hypokaliämie. Erhöhtes Risiko einer (Digitalis)-induzierten Arrhythmie gemeinsam mit einer Thiazidinduzierten Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie.

Sympathomimetika und andere Wirkstoffe (Epinephrine), die die antihypertensive Wirkung von Ramipril vermindern können:
Sympathomimetika können die antihypertensive Wirkung der ACE-Hemmer verringern; Der Blutdruck der Patienten muss sorgfältig überwacht werden. Vasopressorische Sympathomimetika können durch Hydrochlorothiazid beeinflusst werden.

Natriumchlorid
Reduktion der blutdrucksenkenden Wirkung der fixen Kombination von Ramipril und Hydrochlorothiazid.

Behandlung mit hochdosierten Salicylaten (>3 g/Tag)
Hydrochlorothiazid kann die toxische ZNS-Wirkung von Salicylaten verstärken.

Alkohol
Ramipril/Hydrochlorothiazid kann die blutdrucksenkende Wirkung von Alkohol verstärken. Die gleichzeitige Anwendung von Alkohol kann das Risiko einer orthostatischen Hypotonie verstärken.

Cholestyramin-Harz und Colestipol und andere enteral verabreichte Ionenaustauscher
Diese reduzieren die Resorption von Hydrochlorothiazid oder verlangsamen sie. Daher müssen Sulfonamid-Diuretika zumindest eine Stunde vor oder vier bis sechs Stunden nach der Einnahme von Harzen eingenommen werden.

Methyldopa
Es wurde über die Bildung von Antikörpern gegen den Wirkstoff Hydrochlorothiazid mit nachfolgender Hämolyse berichtet.

Hypnotika, Narkotika, Anästhetika
Verschlimmerung einer (orthostatischen) Hypotonie (der Anästhesist sollte über die Behandlung mit einer festen Kombination von Ramipril und Hydrochlorothiazid informiert werden; siehe auch Abschnitt 4.4).

Jodhaltige Kontrastmittel

Erhöhtes Risiko einer akuten Niereninsuffizienz, insbesondere bei hohen Dosen jodhaltiger Kontrastmittel.

Penicillin
Hydrochlorothiazid wird über den distalen Nierentubulus ausgeschieden und vermindert so die Penicillin-Ausscheidung.

Nitrate, Acetylsalizylsäure, Thrombolytika und/oder Betablocker
Ramipril kann gleichzeitig mit Acetylsalizylsäure (kardiologische Dosierungen), Thrombolytika, Betablockern und/oder Nitraten eingesetzt werden.

Allopurinol, Immunsupressiva, Corticosteroide, Procainamid, Zytostatika und andere Arzneimittel die das Blutbild beeinflussen können
Es besteht eine erhöhte Wahrscheinlichkeit hämatologischer Reaktionen (Siehe Abschnitt 4.4)
Die gleichzeitige Verabreichung von ACE-Hemmern und Allopurinol erhöht das Risiko für Nierenversagen und kann zu einem erhöhten Risiko für Leukopenie führen.

Lovastatin
Die gleichzeitige Verabreichung von ACE-Hemmern und Lovastatin erhöht das Risiko für Hyperkaliämie.

Procainamid, Zytostatika oder Immunsuppressiva
Die gleichzeitige Verabreichung mit ACE-Hemmern kann zu einem erhöhten Risiko für Leukopenie führen.

Amphotericin B, Carbenoxolon, Kortikosteroide, Kortikotropin (ACTH) oder stimulierende Laxativa und andere kaliuretische und den Plasmakaliumspiegel erhöhende Substanzen
Hydrochlorothiazid kann ein Elektrolyt-Ungleichgewicht bewirken, besonders eine Hypokaliämie.

Kalziumsalze und Arzneimittel, die den Kalziumspiegel im Plasma erhöhen
Es kann zu erhöhten Serumkalziumspiegeln als Folge einer herabgesetzten Exkretion kommen, wenn gleichzeitig Thiaziddiuretika verabreicht werden. Deshalb wird eine sorgfältige Überwachung des Kalziumspiegels im Serum empfohlen.

Nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien (v.a. Tubocurarinchlorid)
Die Wirkung dieser Arzneimittel kann durch Hydrochlorothiazid verstärkt werden.

Carbamazepin
Risiko einer Hyponatriämie aufgrund der verstärkenden Wirkung von Hydrochlorothiazid.

Sotalol
Thiazid-induzierte Hypokaliämie kann das Risiko Sotalol-induzierter Arrhythmien erhöhen.

Chinin
Hydrochlorothiazid vermindert die Chinin-Ausscheidung.

Lakritze
Lakritze kann zu einem Kalium- und Magnesiumverlust führen.

Ciclosporin
Bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und Ciclosporin kann eine Hyperkaliämie auftreten. Es wird empfohlen, das Serumkalium zu überwachen.

Heparin
Bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und Heparin kann eine Hyperkaliämie auftreten. Es wird empfohlen, das Serumkalium zu überwachen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Die Anwendung von ACE-Hemmern wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.4). Die Anwendung von ACE-Hemmern während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters ist kontraindiziert (siehe auch Abschnitt 4.3 und 4.4).

Die epidemiologische Evidenz bezüglich des Teratogenitätsrisikos nach einer Behandlung mit einem ACE-Hemmer im ersten Schwangerschaftstrimester ist nicht schlüssig, jedoch kann ein leicht erhöhtes Risiko nicht ausgeschlossen werden. Sofern die Fortsetzung der Behandlung mit einem ACE-Hemmer 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 einem ACE-Hemmer sofort abgesetzt und falls erforderlich mit einer Alternativbehandlung begonnen werden.

Es ist bekannt, dass die Therapie mit einem ACE-Hemmer/AIIRA während des zweiten und dritten Trimesters foetotoxisch wirkt (Nierenfunktionsstörung, Oligohydramnion, Verlangsamung der Schädel-Ossifikation) und beim Neugeborenen toxische Wirkungen wie Nierenversagen, Hypotension, Hyperkaliämie auslösen kann (siehe Abschnitt 5.3).

Sollte eine Exposition mit einem ACE-Hemmer im zweiten oder dritten Trimester stattgefunden haben, werden Ultraschallkontrollen des Schädels und der Nierenfunktion empfohlen. Säuglinge, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, müssen engmaschig im Hinblick auf Hypotension, Oligurie und Hyperkaliämie überwacht werden (siehe auch Abschnitt 4.3 und 4.4).

Im Falle einer länger andauernden Hydrochlorothiazid-Exposition während des dritten Schwangerschaftstrimenons kann es zu einer fetoplazentaren Ischämie und dem Risiko einer Wachstumsverzögerung kommen. Außerdem wurde bei einer Exposition kurz vor der Geburt über einzelne Fälle von Hypoglykämie und Thrombozytopenie bei Neugeborenen berichtet. Hydrochlorothiazid kann das Plasmavolumen und den uteroplazentalen Blutfluss reduzieren.

Stillzeit
Ramipril/HCT 1A Pharma ist in der Stillzeit kontraindiziert.
Ramipril und Hydrochlorothiazid werden in solchen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden, dass bei Gabe von therapeutischen Dosen Ramipril und Hydrochlorothiazid eine Wirkung beim Stillkind wahrscheinlich ist. Da keine hinreichenden Daten über die Verwendung von Ramipril während der Stillzeit vorliegen, sind alternative Behandlungen mit etabliertem Sicherheitsprofil während der Stillzeit vorzuziehen, insbesondere beim Stillen von Neu- und Frühgeborenen.

Hydrochlorothiazid wird in die Muttermilch ausgeschieden. Die Anwendung von Thiaziden bei stillenden Müttern wurde mit einer Verminderung oder sogar Unterdrückung der Milchproduktion in Verbindung gebracht. Es kann zu einer Überempfindlichkeit gegenüber Sulfonamidderivaten, zu Hypokaliämie und Kernikterus kommen. Da die Anwendung beider Wirkstoffe bei Stillkindern zu schweren Nebenwirkungen führen kann, sollte entschieden werden, ob entweder das Stillen oder die Behandlung abgebrochen werden soll, wobei die Wichtigkeit dieser Behandlung für die Mutter zu beachten ist.

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

Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen (z.B. Symptome eines Blutdruckabfalls wie Schwindel) kann die Konzentrationsfähigkeit und Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden. Dies

gilt im verstärkten Maße bei Behandlungsbeginn und Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol. Das Führen eines Fahrzeugs oder Bedienen von Maschinen ist mehrere Stunden nach der 1. Dosis und nach jeder Dosissteigerung nicht ratsam.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen sind in Verbindung mit ACE-Hemmern, Ramipril- oder Hydrochlorothiazidtherapie beobachtet worden:
Schwere Hypotonie und/oder Flüssigkeitsverlust durch vermehrte Diurese ist nach Einleitung oder Steigerung der Therapie aufgetreten. Dies kommt vor allem in gewissen Risikogruppen vor (siehe Abschnitt 4.4). Symptome wie Schwindelanfälle, anhaltender trockener Husten, Verschlechterung des Glukose-, Fett und Harnsäure Stoffwechsels, generelle Schwäche, verschwommene Sicht ereignen sich selten mit Bewusstseinsstörungen (Synkopen).
Die beiden Wirkstoffe haben eine inverse Wirkung auf das Serumkalium. Zu schweren Nebenwirkungen gehören angioneurotische Ödeme oder anaphylaktische Reaktionen, Nieren- oder Leberschädigung, Pankreatitis, schwere Hautreaktionen und Neutropenie/ Agranulozytose.
Einzelfälle von Tachykardie, Palpitationen, Arrhythmien, Angina pectoris, Myokardinfarkt, schwerer Hypotonie mit Schock, vorübergehenden ischämischen Anfällen und cerebralen Blutungen sowie ischämischem Hirninfarkt sind bei ACE-Hemmern in Verbindung mit Hypotonie beschrieben worden.

Um das Auftreten von unerwünschten Ereignissen und Nebenwirkungen zu klassifizieren wurde folgende Terminologie verwendet:
Sehr häufig (≥1/10)
Häufig (≥1/100, <1/10)
Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)
Selten (≥1/10.000, <1/1.000)
Sehr selten (<1/10.000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Häufigkeit	*Häufig*	*Gelegentlich*	*Sehr selten*	*Nicht bekannt*
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)				Nicht-melanozytärer Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		verringerte Leukozytenzahl, verringerte Erythrozytenzahl, verringerte Hämoglobinwerte, hämolytische Anämie, verringerte Thrombozytenzahl		Knochenmark-depression, Neutropenie einschließlich Agranulozytose, Panzytopenie, Eosinophilie, Hämokonzentration bei Flüssigkeitsmangel
Erkrankungen des Immunsystems				anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen auf Ramipril oder anaphylaktische Reaktionen auf Hydrochlorothiazid, Anstieg

				antinukleärer Antikörper
Endokrine Erkrankungen				Syndrom der inadäquaten Ausschüttung von antidiuretischem Hormon (SIADH)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	unzureichend eingestellter Diabetes mellitus, verminderte Glucose-toleranz, erhöhter Blutzucker-spiegel, erhöhter Harnsäurespiegel, Gicht oder Verschlimmerung von Gicht, erhöhte Blutcholesterin- und/oder Tri-glycerid-spiegel durch Hydrochloro-thiazid	Anorexie, Appetitlosigkeit, Vermindertes Serumkalium, Durst durch Hydrochlorothiazid	Anstieg des Serumkaliums durch Ramipril	Vermindertes Serumnatrium Glucosurie, metabolische Alkalose, Hypochlorämie, Hypomagnesiämie, Hyperkalzämie, Dehydratation durch Hydrochlorothiazid
Psychiatrische Erkrankungen		depressive Verstimmung, Apathie, Angst, Nervosität, Schlafstörungen einschließlich Somnolenz		Verwirrtheit, Unruhe, Aufmerksamkeitsstörungen
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Schwindel	Vertigo, Parästhesie, Tremor, Gleichgewichtsstörungen, Brennen, Dysgeusie, Ageusie	Ruhelosigkeit, Geruchsstörungen	Zerebrale Ischämie (einschließlich ischämischer Schlaganfall und transitorischer ischämischer Attacken), Beeinträchtigung psychomotorischer Fähigkeiten
Augenerkrankungen		Sehstörungen wie verschwommenes Sehen, Konjunktivitis		Xanthopsie, verminderte Tränensekretion durch Hydrochlorothiazid, akutes Engwinkelglaukom und Myopie durch Hydrochlorothiazid, Aderhauterguss

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Tinnitus		Hörstörungen
Herzerkrankungen		Myokardischämie einschließlich Angina pectoris, Tachykardie, Arrhythmie, Palpitationen, periphere Ödeme		Myokardinfarkt
Gefäßerkrankungen		Hypotonie, orthostatischer Blutdruckabfall, Synkope, Flush		Thrombose in Verbindung mit schwerem Flüssigkeitsmangel, Gefäßstenose, Hypoperfusion, Raynaud-Syndrom, Vaskulitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Trockener Reizhusten, Bronchitis	Sinusitis, Dyspnoe, Schwellungen der Nasenschleimhaut	akutes Atemnotsyndrom (ARDS) (siehe Abschnitt 4.4)	Bronchospasmus einschließlich Verschlechterung eines Asthma bronchiale. Allergische Alveolitis, nicht kardiogenes Lungenödem durch Hydrochlorothiazid
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes		Entzündungen des Magen-Darm-Trakts, Verdauungsstörungen, Bauchschmerzen, Dyspepsie, Gastritis, Übelkeit, Obstipation, Gingivitis durch Hydrochlorothiazid	Erbrechen, Stomatitis aphtosa, Glossitis, Diarrhö, Schmerzen im Oberbauch, Mundtrockenheit	Pankreatitis (Fälle mit Todesfolge unter ACE-Hemmern wurden in Ausnahmefällen berichtet), Anstieg der Pankreasenzyme, angioneurotische Ödeme des Dünndarms Sialoadenitis durch Hydrochlorothiazid
Leber- und Gallenerkrankungen		Cholestatische oder zytolytische Hepatitis (in Ausnahmefällen mit Todesfolge), Anstieg der Leberenzyme und/oder des konjugierten Bilirubins, Kalkulöse Cholezystitis durch Hydrochlorothiazid		Akutes Leberversagen, cholestatische Gelbsucht, Leberzellschäden

Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-zellgewebes		Angioneurotische Ödeme: in Ausnahmefällen kann die Atemwegsobstruktion aufgrund der Angioödeme tödlich sein; psoriasiforme Dermatitis, Hyperhidrose, Exanthem, insbesondere makulopapulöses, Pruritus, Alopezie		Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, Pemphigus, Verschlimmerung einer Psoriasis, exfoliative Dermatitis, Photosensibilität, Onycholyse, pemphigoides oder lichenoides Exanthem oder Enanthem, Urtikaria, Systemischer Lupus erythematodes durch Hydrochlorothiazid
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkran-kungen		Myalgie		Arthralgie, Muskelkrämpfe, Muskelschwäche, Steifheit der Skelettmuskulatur, Tetanie durch Hydrochlorothiazid
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Nierenfunktionsstörungen einschließlich akuten Nierenversagens, gesteigerte Diurese, Anstieg des Serumharnstoffs, Anstieg des Serumkreatinins		Verschlechterung einer vorbestehenden Proteinurie, Interstitielle Nephritis durch Hydrochlorothiazid
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Vorübergehende erektile Impotenz		Verminderte Libido, Gynäkomastie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Müdigkeit, Asthenie	Brustschmerzen, Fieber		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCTZ und NMSC festgestellt (siehe auch Abschnitt 4.4 und 5.1).

Fälle von Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt wurden nach Verwendung von Thiaziden und Thiazid-ähnlichen Diuretika 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 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

Symptome einer Überdosierung
Abhängig vom Ausmaß der Überdosierung können folgende Symptome auftreten: verzögerte Diurese, Elektrolytverschiebungen, starke periphere Vasodilatation, starker Blutdruckabfall, Bewusstseinsstörungen (einschließlich Koma), Krampfanfälle, Paresen, Herzrhythmusstörungen, Bradykardie, Kreislaufschock, Nierenversagen und paralytischer Ileus.

Bei prädisponierten Patienten (z.B. Prostatahyperplasie) kann eine Überdosierung von Hydrochlorothiazid Harnverhalt auslösen.

Therapie bei Überdosierung
Im Falle einer Überdosierung oder Intoxikation hängt die Behandlung von der Art und Zeit der Aufnahme ab sowie von der Art und Schwere der Symptome. Neben allgemeinen Maßnahmen, die der Elimination der Substanzen dienen (z. B. Magenspülung, Verabreichung von Adsorbentien und Natriumsulfat innerhalb von 30 Minuten nach Einnahme von Ramipril/HCT 1A Pharma), müssen unter intensivmedizinischen Bedingungen die Vitalparameter überwacht und wenn nötig korrigiert werden. Ramipril ist kaum dialysierbar.

Bei Hypotonie soll zunächst eine Kochsalz- und Volumensubstitution erfolgen. Bei Nichtansprechen sollen dann zusätzlich Katecholamine intravenös gegeben werden. Eine Therapie mit Angiotensin II kann erwogen werden.

Bei therapierefraktärer Bradykardie soll eine Schrittmachertherapie durchgeführt werden. Kontrollen des Wasser-, Elektrolyt- und des Säure-Basen-Haushalts, sowie des Blutzuckers und der harnpflichtigen Substanzen müssen ständig durchgeführt werden. Bei Hypokaliämie ist eine Kaliumsubstitution erforderlich.

Kommt es zu einem lebensbedrohlichen angioneurotischen Ödem mit Beteiligung von Zunge, Stimmbändern und/oder des Kehlkopfes wird folgende Notfallbehandlung empfohlen: sofortige Verabreichung von 0,3-0,5 mg Epinephrin (Adrenalin) subkutan oder langsame intravenöse Verabreichung von Adrenalin (Verdünnungsanweisung beachten!) unter laufender EKG- und Blutdruckkontrolle. Anschließend werden Glucocorticoide systemisch verabreicht. Ebenso wird die intravenöse Gabe von Antihistaminika und H_2-Rezeptorenblockern empfohlen. In Ergänzung zum Gebrauch von Adrenalin kann die Verabreichung eines C_1-Inaktivators in Betracht gezogen werden, wenn ein bekannter C_1-Inaktivatormangel vorliegt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System, Ramipril und Diuretika
ATC-Code: C09BA05

Ramipril/HCT 1A Pharma ist eine Kombination des ACE-Hemmers Ramipril und des Diuretikums Hydrochlorothiazid. Daher ist Ramipril/HCT 1A Pharma sowohl antihypertensiv als auch diuretisch wirksam. Die blutdrucksenkenden Eigenschaften der beiden Substanzen ergänzen sich.

Ramipril
Ramipril wird durch hepatische Esterasen in seinen aktiven Metaboliten Ramiprilat, einen Hemmer des Angiotensin-Konversions-Enzyms, umgewandelt.
Diese Hemmung führt zur einer Verminderung der Bildung von Angiotensin II aus der inaktiven Vorstufe Angiotensin I sowie zur Hemmung des Bradykininabbaus. Dadurch kommt es zu einer Vasodilatation und somit zur Senkung des Gefäßwiderstandes.
Da das Konversionsenzym auch den Abbau von Bradykinin katalysiert, resultiert aus der Hemmung dieses Enzyms eine Aktivierung des Kallikrein-Kinin-Systems sowohl hinsichtlich der Wirkung zirkulierender als auch lokaler Kinine und konsekutiv eine Aktivierung des Prostaglandin-Systems. Es ist anzunehmen, dass dieser Mechanismus an der blutdrucksenkenden Wirkung beteiligt ist.

Wirkungseintritt:	nach ca. 1,5 h
Wirkungsmaximum:	nach ca. 5 – 9 h
Wirkungsdauer:	ca. 24 h

<u>Dualblockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems (RAAS)</u>
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).

Hydrochlorothiazid
Thiazide wirken direkt an den Nieren, indem sie die Natriumchlorid- und die damit verbundene Wasserausscheidung vermehren. Ihr klinisch relevanter Hauptangriffspunkt ist der frühdistale Tubulus.
Als Mechanismen der antihypertensiven Wirkung werden ein veränderter Natriumhaushalt, eine Reduktion des extrazellulären Wasser- und Plasmavolumens, eine Änderung des renalen

Gefäßwiderstandes sowie eine reduzierte Ansprechbarkeit auf Norepinephrin und Angiotensin II diskutiert.

Wirkungseintritt:	nach ca. 2 h
Wirkungsmaximum:	nach. ca. 3 – 6 h
Wirkungsdauer:	ca. 6 – 12 h

Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCTZ und NMSC beobachtet. Eine Studie umfasste eine Grundgesamtheit aus 71 533 Fällen von BCC und 8 629 Fällen von SCC mit Kontrollgruppen von 1 430 833 bzw. 172 462 Personen. Eine hohe HCTZ-Dosierung (≥ 50 000 mg kumulativ) war assoziiert mit einer bereinigten Odds-Ratio von 1,29 (95 % Konfidenzintervall: 1,23-1,35) für BCC und 3,98 (95 % Konfidenzintervall: 3,68-4,31) für SCC. Sowohl bei BCC als auch bei SCC wurde eine eindeutige kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung ermittelt. Eine weitere Studie ergab einen möglichen Zusammenhang zwischen Lippenkrebs (SCC) und der Exposition gegenüber HCTZ: 633 Fälle von Lippenkrebs wurden mittels eines risikoorientierten Stichprobenverfahrens mit einer Kontrollgruppe von 63 067 Personen abgeglichen. Es wurde eine kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung mit einer bereinigten Odds-Ratio von 2,1 (95% Konfidenzintervall: 1,7-2,6) festgestellt, die sich bei hoher Exposition (~ 25 000 mg) auf eine Odds-Ratio von 3,9 (3,0-4,9) und bei der höchsten kumulativen Dosis (~ 100 000 mg) auf eine Odds-Ratio von 7,7 (5,7-10,5) erhöhte (siehe auch Abschnitt 4.4).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ramipril

Resorption
Die Absorption von Ramipril nach oraler Gabe erfolgt schnell und wird durch gleichzeitig aufgenommene Nahrung kaum beeinflusst. Ramipril wird durch Esterasen in der Leber zur eigentlich wirksamen Substanz Ramiprilat hydrolysiert. Maximale Ramipril-Plasmakonzentrationen werden innerhalb einer Stunde erreicht. Maximale Ramiprilat-Plasmakonzentrationen werden zwischen 2 und 4 Stunden nach oraler Gabe von Ramipril erreicht.
Die Bioverfügbarkeit von Ramipril liegt zwischen 15 % für 2,5 mg Ramipril und 28 % für 5 mg Ramipril. Die Bioverfügbarkeit des aktiven Metaboliten Ramiprilat nach oraler Gabe von 2,5 und 5 mg Ramipril beträgt etwa 45% bezogen auf intravenöse Gabe gleicher Dosen von Ramipril.

Verteilung
Das Verteilungsvolumen von Ramipril beträgt etwa 90 Liter, das relative Verteilungsvolumen von Ramiprilat etwa 500 Liter. Die Serumproteinbindung beträgt für Ramipril etwa 73% und für Ramiprilat etwa 56%.

Die Elimination von Ramiprilat erfolgt in mehreren Phasen. In der Verteilungs- und Eliminationsphase fällt die Ramiprilat-Plasmakonzentration mit einer Halbwertszeit von etwa 3 Stunden ab. Es folgt eine Übergangsphase mit einer Halbwertszeit von etwa 15 Stunden und eine lange terminale Phase mit sehr niedrigen Ramiprilat-Plasmakonzentrationen und einer Halbwertszeit von etwa 4 bis 5 Tagen. Die lange terminale Phase ist bedingt durch die langsame Dissoziation von Ramiprilat aus der engen, aber sättigbaren Bindung an das Konversionsenzym. In vitro wurde eine Dissoziationshalbwertszeit von 10,7 Stunden bestimmt.
Trotz der langen terminalen Halbwertszeit ist der Steady-State mit gleichbleibenden Ramiprilat-Plasmakonzentrationen bei Mehrfachgabe von Ramipril in einer Dosierung von 2,5 mg und mehr bereits nach etwa 4 Tagen erreicht. Nach Mehrfachgabe wird deshalb eine für die Dosierung relevante „effektive" Halbwertszeit von 13 - 17 Stunden ermittelt.

Biotransformation

Nach oraler Gabe radioaktiv markierten Ramiprils werden 39% der Radioaktivität mit den Fäzes und etwa 60% mit dem Urin ausgeschieden. Auch nach intravenöser Gabe von Ramipril werden zwischen 50 und 60% der Dosis als Ramipril und seine Metaboliten im Urin wiedergefunden. Wird Ramiprilat intravenös gegeben, finden sich ca. 70% der Dosis als Ramiprilat und seine Metaboliten im Urin wieder. Entsprechend wird nach intravenöser Gabe sowohl von Ramipril als auch von Ramiprilat ein erheblicher Dosisanteil (etwa 50 bzw. 30%) nicht-renal ausgeschieden. Bei Patienten mit Gallengangsdrainage werden innerhalb von 24 Stunden nach oraler Einnahme von 5 mg Ramipril nahezu gleiche Dosisanteile im Urin und in der Gallenflüssigkeit wiedergefunden.
Aufgrund der ausgeprägten First-pass-Aktivierung/Metabolisierung nach oraler Gabe werden nur geringe Mengen des unveränderten Ramiprils im Urin wiedergefunden. Neben der Aktivierung zu Ramiprilat wird Ramipril auch zu inaktivem Diketopiperazin umgewandelt und glucuronidiert. Auch Ramiprilat wird glucuronidiert und zu Diketopiperazinsäure umgewandelt. Mit Ausnahme von Ramiprilat sind alle gebildeten Metabolite und Ramipril selbst pharmakologisch inaktiv.

Spezielle Patientengruppen
Bei eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min) ist die renale Ausscheidung von Ramiprilat vermindert, wobei die renale Ramiprilat-Clearance proportional zur Kreatinin-Clearance abnimmt. Daraus resultieren erhöhte Ramiprilat-Plasmakonzentrationen, die langsamer abklingen als bei Nierengesunden.
Eine eingeschränkte Leberfunktion führt bei hohen Dosen (10 mg) zu einer verzögerten Aktivierung von Ramipril zum Ramiprilat und einer langsameren Elimination des Ramiprilats. Bei Patienten mit Gallengangsdrainage wurden innerhalb von 24 Stunden nach oraler Einnahme von 5 mg Ramipril ungefähr gleiche Dosisanteile im Urin und in der Gallenflüssigkeit wiedergefunden.
Bei Patienten mit Herzinsuffizienz wurde nach einer 2-wöchigen Behandlung mit 5 mg Ramipril eine Erhöhung der Ramiprilat-Plasmakonzentrationen sowie der AUC-Werte um das 1,5 - 1,8-fache beobachtet.
Bei älteren Patienten (65 - 76 Jahre) war die Ramipril- und Ramiprilat-Kinetik mit derjenigen junger, gesunder Probanden vergleichbar.

Stillzeit
Nach einer einmaligen Einnahme von 10 mg Ramipril konnte der Wirkstoff in der Muttermilch nicht nachgewiesen werden. Der Effekt bei wiederholter Einnahme ist nicht bekannt.

Hydrochlorothiazid
Resorption
Hydrochlorothiazid wird nach oraler Gabe zu 60 - 75% resorbiert. Plasmaspitzenkonzentrationen von 70 ng/ml wurden 1,5 - 4 Stunden nach oraler Gabe von 12,5 mg Hydrochlorothiazid erreicht, von 142 ng/ml 2 - 5 Stunden nach 25 mg Hydrochlorothiazid p.o. und von 260 ng/ml 2 - 4 Stunden nach 50 mg Hydrochlorothiazid p.o.. Nach oraler Applikation beträgt die Bioverfügbarkeit von Hydrochlorothiazid ca. 70%. Hydrochlorothiazid wird zu 65 % an Plasmaproteine gebunden.

Verteilung
Die Plasmaproteinbindung von Hydrochlorothiazid beträgt ca. 60%; das scheinbare Verteilungsvolumen ca. 0,8 l/kg.

Biotransformation
Hydrochlorothiazid wird nicht metabolisiert.

Elimination
Hydrochlorothiazid wird nahezu vollständig unverändert renal ausgeschieden (mehr als 95%), nach oraler Einzeldosis werden 50 - 70% der Dosis in 24 Stunden ausgeschieden, bereits nach 60 Minuten erscheinen nachweisbare Mengen im Urin. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 6 - 8 Stunden.

- *Spezielle Patientengruppen*
- *Bei Niereninsuffizienz kann es zu einer Abnahme der Ausscheidung und einer Verlängerung der Halbwertszeit kommen. Die renale Clearance von Hydrochlorothiazid zeigt dabei eine enge Korrelation zur Kreatinin-Clearance. Bei Patienten mit Restfiltration (kleiner als 10 ml/min GFR) konnten nur noch 10% der verabfolgten Dosis im Urin nachgewiesen werden. Neuere Untersuchungen weisen auf extrarenale Eliminationswege hin (Galle).*
- *Bei Leberzirrhose zeigte sich keine relevante Veränderung der Pharmakokinetik von Hydrochlorothiazid. Untersuchungen der Kinetik von Hydrochlorothiazid bei Patienten mit Herzinsuffizienz liegen nicht vor.*

Ramipril und Hydrochlorothiazid
Die gemeinsame Verabreichung von Ramipril und Hydrochlorothiazid beeinflusst die Bioverfügbarkeit nicht. Die Kombinationstablette ist als bioäquivalent zu den jeweiligen Einzelsubstanzen zu betrachten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Bei Tierversuchen haben ACE-Hemmer negative Auswirkungen auf die späte fötale Entwicklung, die zum Fetaltod und kongenitalen Folgen, insbesondere in Bezug auf den Schädel, führen können. Es wurde auch über Fetotoxizität, intrauterine Wachstumsstörungen und Ductus arteriosus apertus berichtet. Diese Entwicklungsanomalien werden teilweise auf die direkte Wirkung von ACE-Hemmern auf das fötale Renin-Angiotensin-System und teilweise auf die Ischämie, verursacht durch mütterliche Hypotonie, und Verschlechterungen im fetoplazentaren Blutfluss und in der Sauerstoff/Nährstoff-Versorgung des Fetus zurückgeführt (siehe 4.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumhydrogencarbonat, Hypromellose, mikrokristalline Cellulose, vorverkleisterte Stärke und Natriumstearylfumarat.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Al/Al Blisterpackung zu 30 Stück

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

1A Pharma GmbH, A-1020 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Ramipril/HCT 1A Pharma 2,5 mg/12,5 mg – Tabletten: 1-25121
Ramipril/HCT 1A Pharma 5 mg/25 mg – Tabletten: 1-25122

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27.10.2003
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 11.11.2008

10. STAND DER INFORMATION

Jänner 2024

REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT
Rezept- und apothekenpflichtig.