

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ramicomp Genericon mite Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 2,5 mg Ramipril und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 Tablette enthält 64,5 mg Lactose-Monohydrat und 0,92 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weiß bis weißliche, kapselförmige Tabletten mit Bruchrille und der Prägung „12,5“.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der Hypertonie bei Erwachsenen ab 18 Jahren.

Die Anwendung der fixen Kombination ist für Patienten indiziert, deren Blutdruck mit einer Ramipril- oder Hydrochlorothiazid-Monotherapie nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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 Ramicomp Genericon mite 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. Deswegen ist vor Beginn einer Behandlung mit Ramicomp Genericon mite eine Verringerung der Dosis oder ein Absetzen des Diuretikums zu erwägen.

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 maximal 2,5 mg Ramipril/12,5 mg Hydrochlorothiazid pro Tag umzustellen.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Wegen des Bestandteils Hydrochlorothiazid ist Ramicomp Genericon mite 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 Ramicomp Genericon mite angebracht.

Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 60 ml/min werden nach einer Ramipril-Monotherapie nur mit der niedrigsten Dosis der fixen Kombination Ramipril und Hydrochlorothiazid behandelt. 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 Ramicomp Genericon mite nur unter strenger medizinischer Überwachung eingeleitet werden, die höchste Tagesdosis beträgt 2,5 mg Ramipril und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Ramicomp Genericon mite ist bei schwerer Einschränkung der Leberfunktion kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Ältere Patienten

Insbesondere bei sehr alten und gebrechlichen Patienten hat die Anfangsdosis niedriger zu sein und die anschließende Dosiseinstellung wird allmählicher vorgenommen, da die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen höher ist.

Kinder und Jugendliche

Ramicomp Genericon mite 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.

Es wird empfohlen, Ramicomp Genericon mite einmal täglich zur gleichen Tageszeit, vorzugsweise morgens, einzunehmen.

Ramicomp Genericon mite kann vor, während oder nach den Mahlzeiten eingenommen werden, da die Bioverfügbarkeit nicht durch Nahrungsaufnahme beeinflusst wird (siehe Abschnitt 5.2).

Ramicomp Genericon mite muss mit Flüssigkeit geschluckt werden. Die Tablette darf nicht zerkaut oder zerstoßen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, andere ACE-Hemmer (ACE = Angiotensin Converting Enzyme), 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)
- Gleichzeitige Anwendung einer Sacubitril/Valsartan-Therapie. Die Behandlung mit Ramicomp Genericon mite darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5).
- Extrakorporale Behandlungen, bei denen es zu einem Kontakt zwischen Blut und negativ geladenen Oberflächen kommt (siehe Abschnitt 4.5)
- Hämodynamisch relevante beidseitige Nierenarterienstenose oder einseitige Nierenarterienstenose bei nur einer funktionsfähigen Niere
- Schwere Einschränkung der Nierenfunktion mit einer Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min bei nicht dialysierten Patienten
- Klinisch relevante Elektrolytstörungen, die sich im Laufe der Behandlung mit Ramicomp Genericon mite verschlechtern können (siehe Abschnitt 4.4)
- Schwere Einschränkung der Leberfunktion, hepatische Enzephalopathie
- Die gleichzeitige Anwendung von Ramicomp Genericon mite 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)
- 2. und 3. Schwangerschaftstrimenon (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)

- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Patientengruppen

- Schwangerschaft

Eine Therapie mit ACE-Hemmern wie Ramipril oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (AIIRAs) soll während einer Schwangerschaft nicht begonnen werden. Sofern die Fortsetzung der Behandlung mit einem ACE-Hemmer/AIIRA nicht als unumgänglich angesehen wird, sind Patientinnen vor einer geplanten Schwangerschaft auf eine alternative antihypertensive Behandlung umzustellen, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft besitzt.

Sobald eine Schwangerschaft diagnostiziert wurde, ist die Behandlung mit ACE-Hemmern/AIIRAs sofort abzusetzen und, falls erforderlich, mit einer alternativen antihypertensiven Behandlung zu beginnen (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 für einen plötzlichen ausgeprägten Blutdruckabfall und für eine 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 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 zweiten funktionsfähigen Niere,
- Patienten mit manifestem oder latentem Flüssigkeits- oder Salzverlust (einschließlich Patienten unter Diuretika),
- Patienten mit Leberzirrhose und/oder Aszites,
- Patienten, bei denen ein größerer operativer Eingriff durchgeführt wird oder während einer Anästhesie mit Arzneimitteln, die eine Hypotonie verursachen können.

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

- Patienten mit dem Risiko für eine kardiale oder zerebrale Ischämie bei akuter Hypotonie

In der Anfangsphase der Behandlung muss der Patient sorgfältig ärztlich überwacht werden.

Primärer Hyperaldosteronismus

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.

Ältere Patienten

Siehe Abschnitt 4.2.

Patienten mit Lebererkrankungen

Bei Patienten mit Lebererkrankungen können Elektrolytstörungen aufgrund einer Therapie mit Diuretika, wie Hydrochlorothiazid, zu einer hepatischen Enzephalopathie führen.

Ramipril Genericon mit e ist bei schwerer Einschränkung der Leberfunktion und hepatischer Enzephalopathie kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Operationen

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

Kontrolle der Nierenfunktion

Die Nierenfunktion ist vor und während der Behandlung zu überwachen und die Dosierung insbesondere in den ersten Behandlungswochen entsprechend einzustellen. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.2) bedürfen einer besonders engmaschigen Kontrolle. Insbesondere bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz oder nach Nierentransplantation oder mit renovaskulärer Erkrankung, einschließlich Patienten mit hämodynamisch relevanter einseitiger Nierenarterienstenose besteht das Risiko für eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit einer Nierenerkrankung können Thiazide eine plötzliche Urämie auslösen. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion können kumulative Effekte der Wirkstoffe entstehen. Wenn eine fortschreitende Nierenfunktionseinschränkung durch einen Anstieg des Reststickstoffs evident wird, muss kritisch über ein Weiterführen der Behandlung entschieden werden. Ein Absetzen der Diuretikatherapie ist in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitt 4.3).

Störungen des Elektrolythaushalts

Wie bei jedem Patienten unter Diuretikatherapie ist regelmäßig in angemessenen Abständen eine Bestimmung der Serumelektrolyte durchzuführen. Thiazide, einschließlich Hydrochlorothiazid, können Störungen im Flüssigkeits- oder Elektrolythaushalt (Hypokaliämie, Hyponatriämie und hypochlorämische Alkalose) verursachen.

Zwar kann sich bei Anwendung von Thiaziddiuretika eine Hypokaliämie entwickeln, die gleichzeitige Therapie mit Ramipril kann jedoch eine durch Diuretika induzierte Hypokaliämie verringern. Das Risiko für eine Hypokaliämie ist am größten bei Patienten mit Leberzirrhose, bei Patienten mit gesteigerter Diurese, bei Patienten mit unzureichender Elektrolytaufnahme und bei Patienten unter gleichzeitiger Therapie mit Kortikosteroiden oder ACTH (siehe Abschnitt 4.5). Die erste Messung des Serumkaliumspiegels ist in der ersten Woche nach Behandlungsbeginn durchzuführen. Wenn niedrige Kaliumspiegel festgestellt werden, ist eine Korrektur erforderlich.

Es kann eine Verdünnungshyponatriämie auftreten. Erniedrigte Natriumspiegel können anfangs asymptomatisch sein; eine regelmäßige Untersuchung ist daher unbedingt notwendig. Bei älteren Patienten und Patienten mit Leberzirrhose sollen die Untersuchungen häufiger stattfinden.

Es hat sich gezeigt, dass Thiazide die Magnesiumausscheidung im Urin erhöhen. Dies kann zu einer Hypomagnesiämie führen.

Überwachung der Elektrolyte: Hyperkaliämie

Bei einigen Patienten unter ACE-Hemmern, wie Ramipril Genericon, wurde das Auftreten einer Hyperkaliämie beobachtet. Zu Patienten, bei denen das Risiko für eine Hyperkaliämie besteht, gehören Patienten mit Niereninsuffizienz, Ältere (> 70 Jahre), Patienten mit nicht oder unzureichend behandeltem Diabetes mellitus oder Patienten, die Kaliumsalze, kaliumsparende Diuretika und andere Wirkstoffe, die das Serumkalium erhöhen, anwenden, ebenso Patienten mit Zuständen wie Dehydratation, akute Herzdekompensation oder metabolische Acidose. Wenn eine gleichzeitige Einnahme der oben genannten Substanzen angebracht ist, wird die regelmäßige Kontrolle des Serumkaliums empfohlen (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 für eine Hyponatriämie regelmäßig zu überwachen.

Hepatische Enzephalopathie

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 (siehe Abschnitt 4.3).

Hyperkalzämie

Hydrochlorothiazid stimuliert die Kalziumreabsorption in den Nieren und kann so eine Hyperkalzämie verursachen. Dies kann eine Funktionsprüfung der Nebenschilddrüsen verfälschen.

Angioneurotisches Ödem

Bei Patienten unter ACE-Hemmern, wie Ramipril, wurde das Auftreten von angioneurotischen Ödemen berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Das Risiko für ein Angioödem (Schwellungen der Atemwege oder der Zunge mit oder ohne der Beeinträchtigung der Atemwege) kann bei Patienten erhöht sein, die eine gleichzeitige Medikation einnehmen, die ein Angioödem verursachen kann, wie die sogenannten mTOR-(mammalian Target of Rapamycin-)Inhibitoren (z.B. Temsirolimus, Everolimus, Sirolimus), Vildagliptin oder Neprilysin-(NEP-)Inhibitoren (wie z.B. Racecadotril). Die Kombination von Ramipril mit Sacubitril/Valsartan ist wegen des erhöhten Risikos für ein Angioödem kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5). Eine Behandlung mit Sacubitril/Valsartan darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Ramicom Genericon mite begonnen werden. Eine Behandlung mit Ramicom Genericon mite darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Bei Auftreten eines angioneurotischen Ödems ist die Behandlung mit Ramicom Genericon mite abubrechen. Es ist sofort eine Notfallbehandlung einzuleiten. Der Patient ist mindestens 12 bis 24 Stunden zu beobachten und erst nach vollständigem Rückgang der Symptome zu entlassen.

Bei Patienten unter ACE-Hemmern, wie Ramicom Genericon, wurde das Auftreten von intestinalen angioneurotischen Ödemen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Diese Patienten litten unter Abdominalschmerzen (mit oder ohne Übelkeit oder Erbrechen). Die Symptome des intestinalen angioneurotischen Ödems verschwanden, nachdem der ACE-Hemmer abgesetzt wurde.

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 ist ein vorübergehendes Absetzen von Ramicom Genericon mite in Erwägung zu ziehen.

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 soll Ramicom Genericon mite 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.

Neutropenie/Agranulozytose

Neutropenie/Agranulozytose wurde selten beobachtet, auch über Knochenmarksdepression wurde berichtet. Zur Erkennung einer möglichen Leukopenie wird eine Kontrolle der Leukozytenwerte empfohlen. Häufigere Kontrollen sind zu Beginn der Behandlung ratsam sowie bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen, Patienten mit gleichzeitiger Kollagenose (z.B. systemischem Lupus erythematodes oder Sklerodermie) und allen Patienten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, die Störungen des Blutbildes verursachen können (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie und akutes Engwinkelglaukom

Das Sulfonamid Hydrochlorothiazid kann eine idiosynkratische Reaktion verursachen, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, akuter transienter Myopie und zu einem akuten

Engwinkelglaukom führen kann. Zu den Symptomen gehören akutes Einsetzen verminderter Sehschärfe und/oder Augenschmerzen, welche typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Behandlungsbeginn auftreten. Ein unbehandeltes akutes Engwinkelglaukom kann zu dauerhaftem Verlust der Sehkraft führen. Als Erstmaßnahme ist Hydrochlorothiazid so schnell wie möglich abzusetzen. Eine schnelle medizinische oder operative Behandlung ist bei unkontrolliertem Augeninnenruck in Betracht zu ziehen. Eine Sulfonamid- oder Penicillin-Allergie kann ein Risikofaktor für die Entstehung eines akuten Engwinkelglaukoms sein.

Ethnische Unterschiede

ACE-Hemmer verursachen bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe häufiger angioneurotische Ödeme als bei Patienten mit nicht schwarzer Hautfarbe.

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

Sportler

Hydrochlorothiazid kann bei Dopingtests zu einem positiven Analyseergebnis führen.

Metabolische und endokrine Effekte

Eine Thiazidtherapie kann die Glucosetoleranz beeinträchtigen. Bei Diabetikern ist unter Umständen eine Dosisanpassung von Insulin oder oralen blutzuckersenkenden Substanzen erforderlich. Ein latenter Diabetes mellitus kann unter Thiazidtherapie manifest werden.

Ein Anstieg der Cholesterin- und Triglyceridspiegel wurde mit der Thiaziddiuretika-Therapie in Zusammenhang gebracht. Bei bestimmten Patienten unter Thiazidtherapie kann eine Hyperurikämie auftreten oder ein Gichtanfall ausgelöst werden.

Husten

Bei der Anwendung von ACE-Hemmern wurde über Husten berichtet. Typischerweise ist dieser Husten trocken, anhaltend und geht nach dem Absetzen der Behandlung zurück. Durch ACE-Hemmer verursachter Husten ist bei der Differenzialdiagnose von Husten als eine Möglichkeit in Betracht zu ziehen.

Sonstiges

Bei Patienten mit oder ohne Allergien oder Bronchialasthma in der Vorgeschichte können Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten. Eine mögliche Exazerbation oder Aktivierung eines systemischen Lupus erythematoses wurde berichtet.

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

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

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

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

Nicht-melanozytärer Hautkrebs

In zwei epidemiologischen Studien auf der Grundlage des dänischen nationalen Krebsregisters wurde ein erhöhtes Risiko für nicht-melanozytären 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, sind über das NMSC-Risiko zu informieren, und es ist ihnen zu raten, ihre Haut regelmäßig auf neue Läsionen zu prüfen und unverzüglich alle verdächtigen Hautveränderungen zu melden. Den Patienten sind mögliche vorbeugende Maßnahmen zu empfehlen, um das Risiko für Hautkrebs zu minimieren; z.B. Einschränkung der Exposition gegenüber Sonnenlicht und UV-Strahlung oder im Fall einer Exposition Verwendung eines angemessenen Sonnenschutzes. Verdächtige Hautveränderungen sind unverzüglich zu untersuchen, ggf. einschließlich histologischer Untersuchungen von Biopsien. Bei Patienten, bei denen bereits ein NMSC aufgetreten ist, ist die Verwendung von HCTZ zu überdenken (siehe auch Abschnitt 4.8).

Sonstige Bestandteile

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

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

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

Kontraindizierte Kombinationen

Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Sacubitril/Valsartan ist wegen des erhöhten Risikos für ein Angioödem kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Eine Behandlung mit Ramipril darf nicht früher als 36 Stunden nach der letzten Einnahme von Sacubitril/Valsartan begonnen werden. Sacubitril/Valsartan darf nicht früher als 36 Stunden nach der letzten Einnahme von Ramicom Genericon mite begonnen werden.

Extrakorporale Behandlungen, bei denen es zu einem Kontakt zwischen Blut und negativ geladenen Oberflächen kommt, wie Hämodialyse oder Hämofiltration mit bestimmten High-Flux-Membranen (z.B. Polyacrylnitrilmembranen) und LDL-Apherese mit Dextransulfat können schwere anaphylaktoide Reaktionen hervorrufen (siehe Abschnitt 4.3). Wenn eine solche Behandlung erforderlich ist, ist die Verwendung einer anderen Dialysemembran oder eine andere Antihypertensiva-Klasse zu erwägen.

Die Verwendung von Ramipril in Kombination mit Aliskiren bei Patienten mit Diabetes mellitus und/oder eingeschränkter Nierenfunktion ist kontraindiziert (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min) (siehe Abschnitt 4.3).

Kombinationen, die besondere Vorsicht erfordern

Kaliumsalze, Heparin, kaliumsparende Diuretika und andere Wirkstoffe, die das Serumkalium erhöhen (wie Angiotensin-II-Antagonisten, Trimethoprim und Trimethoprim in einer fest dosierten Kombination mit Sulfamethoxazol, Tacrolimus, Ciclosporin): Es wurde eine erhöhte Inzidenz von Hyperkaliämie beobachtet, daher muss das Serumkalium engmaschig überwacht werden.

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

Vasopressorische Sympathomimetika und andere Wirkstoffe (Epinephrin), die die antihypertensive Wirkung von Ramipril schwächen können: Eine regelmäßige Kontrolle des Blutdrucks ist

empfehlenswert. Weiters kann die Wirkung vasopressorischer Sympathomimetika durch Hydrochlorothiazid abgeschwächt werden.

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

Lithiumsalze: ACE-Hemmer können die Lithiumausscheidung vermindern, sodass die toxische Wirkung von Lithium zunehmen kann. Es ist eine regelmäßige Kontrolle des Lithiumserumspiegels erforderlich. Bei gleichzeitiger Anwendung von Thiaziddiuretika kann das Risiko für eine Lithiumtoxizität erhöht und das unter ACE-Hemmern bereits erhöhte Risiko für eine Lithiumtoxizität weiter gesteigert werden. Daher wird die Kombination Ramipril und Hydrochlorothiazid mit Lithium nicht empfohlen.

Antidiabetika, einschließlich Insulin: Es können hypoglykämische Reaktionen auftreten. Hydrochlorothiazid kann die Wirkung von Antidiabetika abschwächen. Dies verlangt eine besonders engmaschige Kontrolle der Blutzuckerwerte in der Anfangsphase der gleichzeitigen Gabe.

Nicht-steroidale Antiphlogistika und Acetylsalicylsäure: Eine Verminderung der antihypertensiven Wirkung von Ramicomp Genericon mit e ist zu erwarten. Außerdem kann die gleichzeitige Behandlung mit ACE-Hemmern und NSAR das Risiko für eine Nierenfunktionsstörung und einen Anstieg des Serumkaliumspiegels erhöhen.

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

Kortikosteroide, ACTH, Amphotericin B, Carbenoxolon, große Lakritzmengen, Laxativa (bei längerer Anwendung) und andere *Kaliuretika oder Wirkstoffe, die das Serumkalium senken:* erhöhtes Risiko für eine Hypokaliämie.

Digitalisglykoside, Wirkstoffe, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern, und Antiarrhythmika: Bei Störungen des Elektrolythaushalts (z.B. Hypokaliämie, Hypomagnesiämie) kann es zu einer Verstärkung der proarrhythmischen oder einer Abschwächung der antiarrhythmischen Effekte kommen.

Methyldopa: mögliche Hämolyse.

Colestyramin oder andere enteral verabreichte Ionenaustauscher: beeinträchtigte Resorption von Hydrochlorothiazid. Sulfonamiddiuretika sind mindestens eine Stunde vor oder vier bis sechs Stunden nach diesen Arzneimitteln einzunehmen.

Muskelrelaxantien vom Curaretyp: mögliche Verstärkung und Verlängerung der muskelentspannenden Wirkung.

Kalziumsalze und den Serumkalziumspiegel erhöhende Arzneimittel: Bei gleichzeitiger Gabe von Hydrochlorothiazid ist ein Anstieg der Serumkalziumkonzentration zu erwarten, weswegen eine engmaschige Kontrolle des Serumkalziums erforderlich ist.

Carbamazepin: Risiko für eine Hyponatriämie aufgrund der verstärkenden Wirkung von Hydrochlorothiazid.

Iodhaltige Kontrastmittel: Im Falle einer durch Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, induzierten Dehydratation besteht ein erhöhtes Risiko für eine akute Nierenfunktionsstörung, insbesondere bei beträchtlichen Dosen iodhaltiger Kontrastmittel.

Penicillin: Hydrochlorothiazid wird über den distalen Nierentubulus ausgeschieden und vermindert so die Penicillinausscheidung.

Chinin: Hydrochlorothiazid vermindert die Chininausscheidung.

Heparin: möglicher Anstieg der Serumkaliumkonzentration.

mTOR Inhibitoren oder Vildagliptin: Ein erhöhtes Risiko für Angioödeme ist bei Patienten möglich, die gleichzeitig eine Therapie mit einem mTOR-Inhibitor (z.B. Temsirolimus, Everolimus, Sirolimus) oder Vildagliptin erhalten. Vorsicht ist daher bei Beginn einer Behandlung geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Neprilysin-(NEP-)Inhibitoren: Ein erhöhtes Risiko für Angioödeme wurde bei der gleichzeitigen Anwendung von ACE-Hemmern und NEP-Hemmern (z.B. Racecadotril) berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

Sobald eine Schwangerschaft diagnostiziert wurde, wird die Behandlung mit einem ACE-Hemmer sofort abgesetzt und, falls erforderlich, mit einer alternativen Behandlung begonnen.

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

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

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

Stillzeit

Ramiconp Genericon mite ist in der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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- oder Frühgeborenen. Hydrochlorothiazid wird in die Muttermilch ausgeschieden. Die Anwendung von Thiaziden bei stillenden Müttern wurde mit einer Verminderung oder sogar einer 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, ist zu entscheiden, ob entweder das Stillen oder die Behandlung abgebrochen werden soll, wobei die Wichtigkeit dieser Behandlung für die Mutter zu beachten ist.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Beeinflussung der Fertilität vor.

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, bei Dosiserhöhung oder bei einem Wechsel des Präparats. Das Führen eines Fahrzeugs oder Bedienen von Maschinen ist mehrere Stunden nach der ersten Dosis und nach jeder Dosissteigerung nicht ratsam.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Im Sicherheitsprofil von Ramipril + Hydrochlorothiazid sind Nebenwirkungen aufgeführt, die in Verbindung mit Hypotonie und/oder Flüssigkeitsmangel aufgrund der verstärkten Diurese auftreten. Der Wirkstoff Ramipril kann persistierenden trockenen Husten verursachen, der Wirkstoff Hydrochlorothiazid beeinträchtigt unter Umständen den Metabolismus von Glucose, Lipiden und Harnsäure. 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.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

	Häufig	Gelegentlich	Sehr selten	Nicht bekannt
<u>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</u>				Nicht-melanozytärer Hautkrebs* (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom)
<u>Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems</u>		Verringerte Leukozytenzahl, verringerte Erythrozytenzahl, verringerte Hämoglobinwerte, hämolytische Anämie, verringerte Thrombozytenzahl		Knochenmarksdepression, Neutropenie einschließlich Agranulozytose, Panzytopenie, Eosinophilie, Hämokonzentration bei Flüssigkeitsmangel
<u>Erkrankungen des Immunsystems</u>				Anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen auf

				Ramipril oder anaphylaktische Reaktionen auf Hydrochlorothiazid, Anstieg antinukleärer Antikörper
<i>Endokrine Erkrankungen</i>				Syndrom der inadäquaten antidiuretischen Hormon-Sekretion (SIADH)
<u>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</u>	Unzureichend eingestellter Diabetes mellitus, verminderte Glucosetoleranz, erhöhter Blutzuckerspiegel, erhöhter Harnsäurespiegel, Verschlimmerung von Gicht, erhöhte Blutcholesterin- und/oder Triglyceridspiegel durch Hydrochlorothiazid	Anorexie, Appetitlosigkeit Vermindertes Serumkalium, Durst durch Hydrochlorothiazid	Anstieg des Serumkaliums durch Ramipril	Vermindertes Serumnatrium Glucosurie, metabolische Alkalose, Hypochlorämie, Hypomagnesiämie, Hyperkalzämie, Dehydratation durch Hydrochlorothiazid
<u>Psychiatrische Erkrankungen</u>		Depressive Verstimmung, Apathie, Angst, Nervosität, Schlafstörungen, einschl. Somnolenz		Verwirrtheit, Unruhe, Aufmerksamkeitsstörungen
<u>Erkrankungen des Nervensystems</u>	Kopfschmerzen, Schwindel	Vertigo, Parästhesien, Tremor, Gleichgewichtsstörungen, Brennen, Dysgeusie, Ageusie		Zerebrale Ischämie einschließlich ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacken, Beeinträchtigung psychomotorischer Fähigkeiten, Geruchsstörungen
<u>Augenerkrankungen</u>		Sehstörungen wie verschwommenes Sehen, Konjunktivitis		Xanthopsie, verminderte Tränensekretion durch Hydrochlorothiazid, Aderhauterguss, sekundäres akutes Engwinkelglaukom und/oder akute Myopie durch Hydrochlorothiazid

<u>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</u>		Tinnitus		Hörstörungen
<u>Herzerkrankungen</u>		Myokardischämie einschließlich Angina pectoris, Tachykardie, Arrhythmie, Palpitationen, periphere Ödeme		Myokardinfarkt
<u>Gefäßerkrankungen</u>		Hypotonie, orthostatischer Blutdruckabfall, Synkope, Flush		Thrombose in Verbindung mit schwerem Flüssigkeitsmangel, Gefäßstenose, Hypoperfusion, Raynaud-Syndrom, Vaskulitis
<u>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</u>	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
<u>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</u>		Entzündungen des Magen-Darm-Trakts, Verdauungsstörungen, Bauchschmerzen, Dyspepsie, Gastritis, Übelkeit, Obstipation Gingivitis durch Hydrochlorothiazid	Erbrechen, Stomatitis aphthosa, Glossitis, Diarrhö, Schmerzen im Oberbauch, Mundtrockenheit	Pankreatitis (Fälle mit Todesfolge unter ACE-Hemmer wurden in Ausnahmefällen berichtet), Anstieg der Pankreasenzyme, angioneurotische Ödeme des Dünndarms Sialadenitis durch Hydrochlorothiazid
<u>Leber- und Gallenerkrankungen</u>		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

<u>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</u>		Angioneurotische Ödeme: in Ausnahmefällen kann die Atemwegsobstruktion aufgrund der Angioödeme tödlich sein; psoriasiforme Dermatitis, Hyperhidrose, Exanthem, insbesondere makulopapulös, 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
<u>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</u>		Myalgie		Arthralgie, Muskelkrämpfe Muskelschwäche, Steifheit der Skelettmuskulatur, Tetanie durch Hydrochlorothiazid
<u>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</u>		Nierenfunktionsstörungen einschließlich akutes Nierenversagen, gesteigerte Diurese, Anstieg des Serumharnstoffs, Anstieg des Serumkreatinins		Verschlechterung einer vorbestehenden Proteinurie Interstitielle Nephritis durch Hydrochlorothiazid
<u>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</u>		Vorübergehende erektile Impotenz		Verminderte Libido, Gynäkomastie
<u>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs-ort</u>	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 Abschnitte 4.4 und 5.1).

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

Zu Symptomen einer Überdosierung von ACE-Hemmern gehören übermäßige Dilatation peripherer Gefäße (mit ausgeprägter Hypotonie, Schock), Bradykardie, Elektrolytstörungen, Nierenversagen, Herzrhythmusstörungen, Bewusstseinsstörungen einschließlich Koma, zerebrale Krampfanfälle, Paresen und paralytischer Ileus.

Bei prädisponierten Patienten (z.B. bei Prostatahyperplasie) kann eine Hydrochlorothiazid-Überdosis eine akute Harnretention induzieren.

Therapie

Der Patient muss engmaschig überwacht werden. Die Therapie ist symptomatisch und unterstützend. Zu hilfreichen Maßnahmen gehören eine primäre Detoxifikation (Magenspülung, Gabe eines Adsorptionsmittels) und Maßnahmen zur Wiederherstellung des hämodynamischen Gleichgewichts, wie die Gabe von α_1 -adrenergen Agonisten oder Angiotensin II (Angiotensinamid). Ramiprilat, der aktive Metabolit von Ramipril, wird durch Hämodialyse vom allgemeinen Blutkreislauf nur schlecht entfernt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Ramipril

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

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

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid ist ein Thiaziddiuretikum. Der antihypertensive Wirkmechanismus von Thiaziddiuretika ist nicht vollständig geklärt. Sie hemmen die Natrium- und Chloridreabsorption in den distalen Tubuli. Die erhöhte renale Ausscheidung dieser Ionen wird (aufgrund der osmotischen Bindung von Wasser) von einer Erhöhung des Harnvolumens begleitet. Die Ausscheidung von Kalium und Magnesium steigt ebenfalls an, die von Harnsäure hingegen nimmt ab. Mögliche Wirkmechanismen von Hydrochlorothiazid bei der Blutdrucksenkung sind eine Verschiebung des Natriumgleichgewichts, eine Verringerung des extrazellulären Flüssigkeits- und Plasmavolumens, eine Veränderung des Widerstands der Nierengefäße sowie eine geringere Reaktion auf Norepinephrin und Angiotensin II.

Pharmakodynamische Wirkungen

Ramipril

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).

Hydrochlorothiazid

Mit Hydrochlorothiazid setzt die Diurese innerhalb von zwei Stunden ein und hält ungefähr sechs bis zwölf Stunden an, wobei die maximale Wirkung nach vier Stunden erreicht ist.

Die antihypertensive Wirkung beginnt nach drei bis vier Tagen und kann bis zu einer Woche nach Therapieende anhalten.

Die blutdrucksenkende Wirkung wird von einem leichten Anstieg der Filtrationsfraktion, des renalen Gefäßwiderstands und der Plasmapreninaktivität begleitet.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Gleichzeitige Gabe von Ramipril + Hydrochlorothiazid

In klinischen Studien führte die Kombination zu einer höheren Blutdrucksenkung als die Verabreichung der beiden Wirkstoffe alleine. Die gleichzeitige Gabe von Ramipril und Hydrochlorothiazid verringert vermutlich durch Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems den mit diesen Diuretika verbundenen Kaliumverlust. Die Kombination eines ACE-Hemmers mit einem Thiaziddiuretikum erzeugt einen Synergieeffekt und verringert zudem das Risiko für eine Hypokaliämie, die durch das Diuretikum allein hervorgerufen wird.

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-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 sollen 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 für unerwünschte 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).

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 ($\geq 50\,000$ 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 ($\sim 25\,000$ mg) auf eine Odds-Ratio von 3,9 (3,0–4,9) und bei der höchsten kumulativen Dosis ($\sim 100\,000$ mg) auf eine Odds-Ratio von 7,7 (5,7–10,5) erhöhte (siehe auch Abschnitt 4.4).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ramipril

Resorption

Ramipril wird nach oraler Anwendung schnell aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert; maximale Ramipril-Plasmakonzentrationen werden innerhalb von 1 Stunde erzielt. Unter Berücksichtigung der Wiederauffindungsrate 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 5–10 mg Ramipril 13 bis 17 Stunden und länger bei der Gabe von niedrigeren Dosen (1,25–2,5 mg). Dieser Unterschied beruht auf der Sättigungskapazität der Enzym-Ramiprilat-Bindung.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.2)

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

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2)

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

Hydrochlorothiazid

Resorption

Hydrochlorothiazid wird nach oraler Anwendung zu 70 % aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Die maximalen Plasmakonzentrationen von Hydrochlorothiazid werden innerhalb von 1,5 bis 5 Stunden erreicht.

Verteilung

Die Serumproteinbindung beträgt für Hydrochlorothiazid etwa 40 %.

Biotransformation

Hydrochlorothiazid wird in der Leber in vernachlässigbar geringen Mengen metabolisiert.

Elimination

Hydrochlorothiazid wird nahezu vollständig (> 95 %) unverändert über die Nieren ausgeschieden; innerhalb von 24 Stunden werden 50–70 % einer oralen Einzeldosis eliminiert. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 5 bis 6 Stunden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.2)

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

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2)

Bei Patienten mit Leberzirrhose ist die Pharmakokinetik von Hydrochlorothiazid nicht wesentlich verändert.

Es liegen keine Pharmakokinetikstudien über die Gabe von Hydrochlorothiazid bei Patienten mit Herzinsuffizienz vor.

Gleichzeitige Gabe von Ramipril + Hydrochlorothiazid

Die gleichzeitige Gabe von Ramipril und Hydrochlorothiazid hat keinen Einfluss auf deren Bioverfügbarkeit. Das Kombinationspräparat kann als bioäquivalent zu Arzneimitteln mit den Einzelwirkstoffen betrachtet werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei Ratten und Mäusen führten bis zu 10 000 mg/kg Körpergewicht der Kombination Ramipril und Hydrochlorothiazid zu keiner akuten Toxizität. Studien an Ratten und Affen mit wiederholten Dosen belegten nur Störungen des Elektrolytgleichgewichts.

Studien zur Mutagenität und Karzinogenität wurden mit der Kombination nicht durchgeführt, da in Studien mit den Einzelkomponenten keine Risiken nachgewiesen wurden.

Fortpflanzungsstudien mit Ratten und Kaninchen zeigten, dass die Kombination etwas toxischer ist als die beiden Wirkstoffe alleine, eine teratogene Wirkung der Kombination wurde jedoch in keiner Studie nachgewiesen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumhydrogencarbonat, Lactose-Monohydrat, Croscarmellose Natrium, vorverkleisterte Stärke, Natriumstearyl fumarat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterverpackung (Al/Al) mit 30 Tabletten oder 30 x 1 Tablette.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H.

A-8054 Graz

E-Mail: genericon@genericon.at

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-25404

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 12.05.2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 28.10.2010

10. STAND DER INFORMATION

März 2023

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig