

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ramipril/HCT Actavis 2,5 mg/12,5 mg Tabletten
Ramipril/HCT Actavis 5 mg/25 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ramipril/HCT Actavis 2,5 mg/12,5 mg Tabletten:
Jede Tablette enthält 2,5 mg Ramipril und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Ramipril/HCT Actavis 5 mg/25 mg Tabletten:
Jede Tablette enthält 5 mg Ramipril und 25 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Ramipril/HCT Actavis 2,5 mg/12,5 mg Tabletten enthalten 64,5 mg Lactose-Monohydrat.
Ramipril/HCT Actavis 5 mg/25 mg Tabletten enthalten 129 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Ramipril/HCT Actavis 2,5 mg/12,5 mg Tabletten: Weiße bis cremefarbene, kapselförmige, flache Tablette ohne Überzug, 4 x 8 mm, mit Bruchkerbe auf einer Seite und Aufdruck „12,5“ auf der anderen Seite. Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

Ramipril/HCT Actavis 5 mg/25 mg Tabletten: Weiße bis cremefarbene, kapselförmige, flache Tablette ohne Überzug, 5 x 10 mm, mit Bruchkerbe auf einer Seite und beiden Rändern, und Aufdruck „25“ auf der anderen Seite.
Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der Hypertonie.

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 einer der Einzelsubstanzen empfohlen.

Zu Behandlungsbeginn wird Ramipril/HCT Actavis 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 Ramipril/HCT Actavis eine Verringerung der Dosis oder ein Absetzen des Diuretikums zu erwägen.

Falls ein Absetzen nicht möglich ist, wird empfohlen, die Behandlung mit der niedrigstmöglichen Ramiprildosis (1,25 mg täglich) in freier Kombination zu beginnen und danach auf eine Initialdosis von maximal 2,5 mg Ramipril/12,5 mg Hydrochlorothiazid pro Tag umzustellen.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Wegen des Bestandteils Hydrochlorothiazid ist Ramipril/HCT Actavis 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 Actavis angebracht. Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 60 ml/min sollen nach einer Ramipril-Monotherapie nur mit der niedrigsten Dosis der fixen Kombination Ramipril und Hydrochlorothiazid behandelt werden. 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 Actavis nur unter sorgfältiger ärztlicher Überwachung eingeleitet werden, die höchste Tagesdosis beträgt 2,5 mg Ramipril und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Die Anwendung von Ramipril/HCT Actavis bei stark eingeschränkter Leberfunktion ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Ältere Patienten

Insbesondere bei sehr alten und gebrechlichen Patienten muss die Anfangsdosis niedriger sein und die anschließende Dosiseinstellung stärker abgestuft vorgenommen werden, da die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen höher ist.

Kinder und Jugendliche

Ramipril/HCT Actavis wird für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren aufgrund unzureichender Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Es wird empfohlen, Ramipril/HCT Actavis einmal täglich zur selben Tageszeit, vorzugsweise morgens, einzunehmen.

Ramipril/HCT Actavis kann vor, während oder nach den Mahlzeiten eingenommen werden, da die Bioverfügbarkeit nicht durch Nahrungsaufnahme beeinflusst wird (siehe Abschnitt 5.2).

Ramipril/HCT Actavis muss mit Flüssigkeit geschluckt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder andere ACE (Angiotensin Converting Enzyme)-Hemmer, Hydrochlorothiazide andere Thiaziddiuretika, Sulfonamide oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile von Ramipril/HCT Actavis
- 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)
- Signifikante beidseitige Nierenarterienstenose oder einseitige Nierenarterienstenose bei nur einer funktionsfähigen Niere
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimenon (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- 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 Ramipril/HCT Actavis verschlechtern können (siehe Abschnitt 4.4)
- Schwere Einschränkung der Leberfunktion
- Hepatische Enzephalopathie
- Die gleichzeitige Anwendung von Ramipril/HCT Actavis mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).
- Gleichzeitige Anwendung einer Sacubitril/Valsartan-Therapie. Die Behandlung mit Ramipril/HCT Actavis darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Patientengruppen

- *Schwangerschaft*

Eine Therapie mit ACE-Hemmern wie Ramipril oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIRA) soll während einer Schwangerschaft nicht begonnen werden. Sofern die Fortsetzung der Behandlung mit einem ACE-Hemmer/AIIRA nicht als unumgänglich angesehen wird, muss 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, ist die Behandlung mit ACE-Hemmern/AIIRA sofort abzusetzen und, falls erforderlich, ist 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 eines plötzlichen ausgeprägten Blutdruckabfalls und einer Verschlechterung der Nierenfunktion aufgrund der ACE-Hemmung. Dies gilt insbesondere, wenn ein ACE-Hemmer zum ersten Mal oder erstmals gleichzeitig mit einem Diuretikum verabreicht wird oder bei der ersten Dosissteigerung. Eine 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 einer Volumenüberlastung abzuwägen).

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

- *Primärer Hyperaldosteronismus*

Die Kombination Ramipril und Hydrochlorothiazid stellt bei primärem Hyperaldosteronismus nicht die Behandlung der Wahl dar. Wird Ramipril und Hydrochlorothiazid dennoch bei einem Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus angewendet, ist eine engmaschige Kontrolle des Kalium-Blutspiegels 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.

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 Herzinsuffizienz oder nach Nierentransplantation oder mit einer renovaskulären Erkrankung, einschließlich bei Patienten mit einer hämodynamisch relevanten einseitigen Nierenarterienstenose besteht das Risiko einer 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 in angemessenen Abständen regelmäßig 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 einer 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.

Serumkalium

Bei einigen Patienten unter ACE-Hemmern, wie Ramipril/HCT Actavis, wurde das Auftreten einer Hyperkaliämie beobachtet. Zu Patienten, bei denen das Risiko einer Hyperkaliämie besteht, gehören Patienten mit Niereninsuffizienz, Ältere (>70 Jahre), Patienten mit nicht oder unzureichend behandeltem Diabetes mellitus sowie Patienten mit Zuständen wie Dehydratation, akute Herzdekompensation oder metabolische Acidose.

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 und/oder bei Patienten, die Kalium-Ergänzungsmittel (einschließlich Salzersatzmittel), kaliumsparende Diuretika, Trimethoprim oder Cotrimoxazol (auch als Trimethoprim/Sulfamethoxazol bekannt) und insbesondere Aldosteron-Antagonisten oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker einnehmen, zu einer Hyperkaliämie kommen. Kaliumsparende Diuretika und Angiotensin-Rezeptor-Blocker sollten bei Patienten, die ACE-Hemmer erhalten, mit Vorsicht angewendet werden.

Serumkalium und Nierenfunktion sind zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn eine gleichzeitige Einnahme der oben genannten Substanzen angebracht ist, wird die regelmäßige Kontrolle des Serumkaliums empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Elektrolytüberwachung: Hyponatriämie

Das Syndrom der inadäquaten Sekretion von Antidiuretischem Hormon (SIADH) und eine anschließende Hyponatriämie wurden bei einigen mit Ramipril behandelten Patienten beobachtet. Es wird empfohlen, die Serumnatriumspiegel bei älteren Menschen und anderen Patienten mit dem Risiko einer 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.

Hypercalcämie

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

Überempfindlichkeit/Angioneurotisches Ödem

Bei Patienten unter ACE-Hemmern, wie Ramipril, wurde das Auftreten von angioneurotischen Ödemen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Auftreten eines angioneurotischen Ödems ist die Behandlung mit Ramipril/HCT Actavis abzubrechen.

Es ist sofort eine Notfallbehandlung einzuleiten. Der Patient ist mindestens 12 bis 24 Stunden zu beobachten und erst nach vollständigem Rückgang der Symptome zu entlassen.

Bei Patienten unter ACE-Hemmern, wie Ramipril/HCT Actavis, 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 Angioödems klangen nach Absetzen des ACE-Hemmers ab.

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.

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).

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 Ramipril/HCT Actavis in Erwägung zu ziehen.

Neutropenie/Agranulozytose

Neutropenie/Agranulozytose wurde selten beobachtet, auch über Knochenmarkdepression 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 Engwinkelglaukom

Das Sulfonamid Hydrochlorothiazid kann eine idiosynkratische Reaktion hervorrufen, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, einer akuten transitorischen Myopie und einem akutem Engwinkelglaukom führen kann. Symptome wie eine akut einsetzende Verminderung der Sehschärfe oder Augenschmerzen treten typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Behandlungsbeginn auf. Ein unbehandeltes akutes Engwinkelglaukom kann zu dauerhaftem Sehverlust führen. Als Erstmaßnahme ist Hydrochlorothiazid so schnell wie möglich abzusetzen. Bei länger anhaltendem unkontrolliertem Augeninnendruck sind umgehende medizinische oder operative Behandlungen in Betracht zu ziehen. Zu den Risikofaktoren, die die Entstehung eines akuten Engwinkelglaukoms begünstigen können, zählt eine anamnestic bekannte Allergie gegen Sulfonamide oder Penicillin.

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.

Metabolische und endokrine Effekte

Eine Thiazidtherapie kann die Glucosetoleranz beeinträchtigen. Bei Diabetikern ist unter Umständen eine Dosisanpassung von Insulin oder oralen Blutzucker senkenden 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 nicht produktiv, anhaltend und geht nach dem Absetzen der Behandlung zurück. Durch ACE-Hemmer verursachter Husten ist bei der Differentialdiagnose 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 erythematodes 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 dürfen 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 von nicht-melanozytärem Hautkrebs (NMSC) [Basalzellkarzinom (BCC) und Plattenepithelkarzinom (SCC)] mit steigender kumulativer Dosis von Hydrochlorothiazid (HCT) 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 HCT überdacht werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

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 Actavis 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.

Sportler

Hydrochlorothiazid kann bei Dopingtests zu einem positiven Analyseergebnis führen.

Sonstige Bestandteile:

Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, völligem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

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

Arzneimittel, die das Risiko eines Angioödems erhöhen

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).

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

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

Sacubitril/valsartan

Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Sacubitril/Valsartan ist wegen des erhöhten Risikos eines Angioödems kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4). Die Behandlung mit Ramipril darf frühestens 36 Stunden nach Einnahme der letzten Dosis von Sacubitril/Valsartan begonnen werden. Die Behandlung mit Sacubitril/Valsartan darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis von Ramipril/HCT Actavis 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 aufgrund eines erhöhten Risikos schwerer anaphylaktoider Reaktionen (siehe Abschnitt 4.3). Wenn eine solche Behandlung erforderlich ist, ist die Verwendung einer anderen Dialysemembran oder eine andere Antihypertensiva-Klasse in Erwägung zu ziehen.

Kombinationen, die besondere Vorsicht erfordern

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

Obwohl der Serumkaliumwert üblicherweise im Normbereich bleibt, kann bei einigen Patienten, die mit Ramipril/HCT behandelt werden, eine Hyperkaliämie auftreten. Kaliumsparende Diuretika (z. B. Spironolacton, Triamteren oder Amilorid), Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzmittel können zu einem signifikanten Anstieg des Serumkaliums führen. Vorsicht ist auch geboten, wenn Ramipril/HCT 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 angezeigt ist, muss sie mit Vorsicht und unter regelmäßiger Kontrolle des Serumkaliums erfolgen.

Tacrolimus

Hyperkaliämie kann auftreten, aus diesem Grund ist eine engmaschige Überwachung des Serumkaliums erforderlich.

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.

Antihypertensiva (z. B. Diuretika) und andere Blutdruck senkende Wirkstoffe (z. B. Nitrate, trizyklische Antidepressiva, Anästhetika, akute Alkoholaufnahme, Baclofen, Alfuzosin, Doxazosin, Prazosin, Tamsulosin, Terazosin)

Mögliche Verstärkung des Risikos eines Blutdruckabfalls (siehe Abschnitt 4.2 über Diuretika).

Vasopressorische Sympathomimetika und andere Wirkstoffe (Epinephrin), die die antihypertensive Wirkung von Ramipril schwächen können

Eine regelmäßige Kontrolle des Blutdrucks ist empfehlenswert. Ferner kann die Wirkung der vasopressorischen 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, so dass die toxische Wirkung von Lithium zunehmen kann. Es ist eine regelmäßige Kontrolle des Lithiumserumspiegels erforderlich. Bei gleichzeitiger Anwendung von Thiaziddiuretika kann das Risiko einer Lithiumtoxizität erhöht und das unter ACE-Hemmern bereits erhöhte Risiko einer 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.

Nichtsteroidale Antiphlogistika und Acetylsalicylsäure

Einer Verminderung der antihypertensiven Wirkung von Ramipril/HCT Actavis ist zu erwarten. Außerdem kann die gleichzeitige Behandlung mit ACE-Hemmern und NSAR das Risiko einer Nierenfunktionsstörung und eines Anstiegs 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 einer 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 müssen mindestens eine Stunde vor oder vier bis sechs Stunden nach diesen Arzneimitteln eingenommen werden.

Muskelrelaxanzien vom Curaretyp

Mögliche Verstärkung und Verlängerung der muskelentspannenden Wirkung.

Calciumsalze und den Serumcalciumspiegel erhöhende Arzneimittel

Bei gleichzeitiger Gabe von Hydrochlorothiazid ist ein Anstieg der Serumcalciumkonzentration zu erwarten, weswegen eine engmaschige Kontrolle des Serumcalciums erforderlich ist.

Carbamazepin

Risiko einer Hyponatriämie aufgrund der verstärkenden Wirkung von Hydrochlorothiazid.

Iodhaltige Kontrastmittel

Im Falle einer durch Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, induzierten Dehydratation besteht ein erhöhtes Risiko einer akuten 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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Ramipril/HCT Actavis 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 während des ersten Schwangerschaftstrimenons 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, muss 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, muss die Behandlung mit dem ACE-Hemmer sofort abgesetzt und, falls erforderlich, mit einer alternativen Behandlung begonnen werden.

Es ist bekannt, dass die Exposition gegenüber ACE-Hemmern/Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIRA) im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenon beim Menschen fetotoxische Wirkungen (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, Verlangsamung der Schädelossifikation) und neonatal-toxische Wirkungen (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) ausübt. (Siehe auch Abschnitt 5.3).

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

Verlängerte Hydrochlorothiazid-Exposition im dritten Schwangerschaftstrimenon kann zu einer fetoplazentaren Ischämie mit dem Risiko einer fetalen Wachstumsverzögerung führen. Außerdem wurden seltene Fälle von Hypoglykämie und Thrombozytopenie bei Neugeborenen berichtet, wenn Hydrochlorothiazid nahe an dem erwarteten Geburtstermin angewendet wurde. Hydrochlorothiazid kann sowohl das Plasmavolumen als auch die uteroplazentare Durchblutung verringern.

Stillzeit

Ramipril/HCT Actavis ist in der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Ramipril und Hydrochlorothiazid gehen in solchen Mengen in die Muttermilch über, dass bei Gabe von therapeutischen Dosen Ramipril und Hydrochlorothiazid Wirkungen beim Stillkind wahrscheinlich sind. Da unzureichende Informationen zur Anwendung von Ramipril in der Stillzeit vorliegen, sind alternative antihypertensive Behandlungen besser geeigneten Sicherheitsprofilen bei Anwendung in der Stillzeit zu bevorzugen, insbesondere wenn ein Neugeborenes oder Frühgeborenes gestillt wird.

Hydrochlorothiazid geht in die Muttermilch über. 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 gegen Sulfonamidderivaten, zu Hypokaliämie und Kernikterus kommen. Da die Anwendung beider Wirkstoffe bei Stillkindern zu schweren Nebenwirkungen führen kann, muss 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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Im Sicherheitsprofil von Ramipril und 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

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen wird mit der folgenden Konvention beschrieben:

- 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		Knochenmarkdepression, 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
<u>Endokrine Erkrankungen</u>				Syndrom der inadäquaten antidiuretischen Hormonsekretion (SIADH)
<u>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</u>	Unzureichend eingestellter Diabetes mellitus, verminderte Glucosetoleranz	Anorexie, verminderter Appetit, verminderte Blutkaliumspiegel,	Anstieg des Blutkaliumspiegels	Erniedrigter Blutnatriumspiegel, Glykosurie, metabolische Azidose, Hyperchlorämie, Hypomagnesämie, Hyperkaliämie,

	z, Blutzucker erhöht, Harnsäurespiegel erhöht, Verschlimmerung von Gicht, erhöhte Blutcholesterin- und/oder Triglyceridspiegel durch Hydrochlorothiazid	Durst durch Hydrochlorothiazid	durch Ramipril	Dehydratation durch Hydrochlorothiazid
<u>Psychiatrische Erkrankungen</u>		Depressive Verstimmung, Apathie, Angst, Nervosität, Schlafstörungen einschließlich Somnolenz		Verwirrtheit, Unruhe, Aufmerksamkeitsstörung
<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; durch Hydrochlorothiazid verursachte, verminderte Tränensekretion; Aderhauterguss; durch Hydrochlorothiazid verursachtes, sekundäres akutes Engwinkelglaukom und/oder akute Myopie
<u>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</u>		Tinnitus		Hörstörungen
<u>Herzkrankungen</u>		Myokardischämie einschließlich Angina pectoris, Tachykardie, Arrhythmien, Palpitationen, periphere Ödeme		Myokardinfarkt
<u>Gefäßerkrankungen</u>		Hypotonie, orthostatischer Blutdruckabfall,		Thrombose im Zusammenhang mit schwerem Flüssigkeitsmangel, Gefäßstenose,

		Synkope, Hitzewallungen		Hypoperfusion, Raynaud-Syndrom, Vaskulitis
<u>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</u>	Trockener Reizhusten, Bronchitis	Sinusitis, Dyspnoe, Schwellungen der Nasenschleimhaut	akutes Atemnot-Syndrom (ARDS) (siehe Abschnitt 4.4)	Bronchospasmus, einschließlich Verschlechterung von Asthma, 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, Sialoadenitis durch Hydrochlorothiazid
<u>Leber- und Gallenerkrankungen</u>		Cholestatische oder zytolytische Hepatitis (in Ausnahmefällen mit Todesfolge), Erhöhung der Leberenzyme und/oder des konjugierten Bilirubins, kalkulöse Cholezystitis durch Hydrochlorothiazid		Akutes Leberversagen, cholestatischer Ikterus, Leberzellschäden
<u>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</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 erythematosus durch Hydrochlorothiazid
<u>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</u>		Myalgie		Arthralgie, Muskelkrämpfe, Muskelschwäche, Steifheit der

				Skelettmuskulatur, Tetanie durch Hydrochlorothiazid
<u>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</u>		Nierenfunktionsstörung, einschließlich akutes Nierenversagen, gesteigerte Diurese, Blutharnstoff erhöht, Blutkreatinin erhöht		Verschlechterung einer vorbestehenden Proteinurie, Interstitielle Nephritis verursacht durch Hydrochlorothiazid
<u>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</u>		Vorübergehende erektile Impotenz		Verminderte Libido, Gynäkomastie
<u>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</u>	Müdigkeit/-Astenie	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).

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.

Prozedere

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 alpha1-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: ACE Inhibitoren und Diuretika, Ramipril 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.

Pharmakodynamik

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 – 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.

Gleichzeitige Gabe von Ramipril und 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 einer Hypokaliämie, die durch das Diuretikum allein hervorgerufen wird.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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 dürfen 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).

Nicht-melanozytärer Hautkrebs:

Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCT 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 HCT: 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

Ramipril wird nach oraler Anwendung schnell aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert; maximale Ramipril-Plasmakonzentrationen werden innerhalb von 1 Stunde erzielt. Unter Berücksichtigung der Recovery im Urin beträgt die Resorption mindestens 56 % und wird durch die Gegenwart von Nahrungsmitteln im Magen-Darm-Trakt nicht wesentlich beeinflusst. Die Bioverfügbarkeit des aktiven Metaboliten Ramiprilat nach oraler Gabe von 2,5 und 5 mg Ramipril beträgt etwa 45 %.

Die maximalen Plasmakonzentrationen des einzigen aktiven Metaboliten von Ramipril, Ramiprilat, werden innerhalb von 2 - 4 Stunden nach der Einnahme von Ramipril erreicht. Steady-state-Plasmakonzentrationen von Ramiprilat werden nach einmal täglicher Einnahme üblicher Ramipril-Dosen nach etwa 4 Behandlungstagen erreicht.

Verteilung

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

Biotransformation

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

Elimination

Die Ausscheidung der Metaboliten erfolgt vorwiegend renal. Die Ramiprilat-Plasmakonzentrationen nehmen polyphasisch ab. Aufgrund der starken, sättigungsfähigen Bindung an ACE und der langsamen Abspaltung vom Enzym zeigt Ramiprilat bei sehr niedrigen Plasmakonzentrationen eine verlängerte terminale Eliminationsphase. Die effektive Halbwertszeit von Ramiprilat beträgt nach wiederholter einmal täglicher Gabe von 5 - 10 mg Ramipril 13 - 17 Stunden und länger bei der Gabe der niedrigeren Dosen (1,25 - 2,5 mg). Dieser Unterschied beruht auf der Sättigungskapazität der Enzym-Ramiprilat-Bindung.

Stillzeit

Nach oraler Verabreichung einer Einzeldosis von Ramipril waren Ramipril und sein Metabolit in der Muttermilch nicht nachweisbar. Die Wirkung von wiederholten Dosen ist jedoch nicht bekannt.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.2)

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

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (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 bis 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.

Ramipril und 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

Ramipril und Hydrochlorothiazid

Bei Ratten und Mäusen führten bis zu 10.000 mg/kg der Kombination Ramipril und Hydrochlorothiazid zu keiner akuten Toxizität. Studien an Ratten und Affen mit wiederholten Dosen belegten nur Störungen des Elektrolytgleichgewichts.

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.

Studien zur Mutagenität und Karzinogenität wurden mit der Kombination nicht durchgeführt.

Ramipril

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

Langzeitstudien an Ratten und Mäusen ergaben keine Anzeichen für eine tumorigene Wirkung. Nierentubuli mit oxyphilen Zellen und Tubuli mit oxyphiler zellulärer Hyperplasie bei Ratten werden als Reaktion auf funktionelle und morphologische Veränderungen und nicht als neoplastische oder präneoplastische Reaktion angesehen.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid war nicht genotoxisch in vitro im Ames-Mutagenitätstest der Salmonella typhimurium-Stämme TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 und TA 1538 und im Chinese Hamster Ovary (CHO)-Test auf Chromosomenaberrationen oder in vivo in Assays mit Keimzellchromosomen der Maus, Knochenmarkzellchromosomen des chinesischen Hamsters und dem Drosophila sex-linked recessive lethal trait Gen. Positive Testergebnisse wurden nur in den In-vitro-Assays für CHO Schwesterchromatidaustausch (Klastogenität) und in den Mauslymphomzell-(Mutagenitäts)-Assays unter Verwendung von Hydrochlorothiazidkonzentrationen von 43 bis 1300 µg/ml und im Aspergillus nidulans non-disjunction-Assay bei einer nicht spezifizierten Konzentration erzielt. Zweijährige Fütterungsstudien an Mäusen und Ratten, die unter der Federführung des US National Toxicology Program (NTP) durchgeführt wurden, ergaben keinen Beleg auf ein karzinogenes Potenzial von Hydrochlorothiazid bei weiblichen Mäusen (in Dosen von bis zu etwa 600 mg/kg/Tag) oder bei männlichen und weiblichen Ratten (in Dosen von bis zu etwa 100 mg/kg/Tag). Das NTP fand jedoch uneindeutige Hinweise für Hepatokarzinogenität bei männlichen Mäusen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

vorverkleisterte Stärke
Natriumstearylfumarat
Natriumhydrogencarbonat
Lactose-Monohydrat
Croscarmellose-Natrium

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

Blisterpackung (Aluminium/Aluminium)
Tablettenbehältnis (PP Verschluss) mit einem Trockenmittel und einem Plastikverschluss (LDPE).

Packungsgrößen:

Blisterpackungen mit 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 98 und 100 Tabletten.
Tablettenbehältnisse mit 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 98 und 100 Tabletten.

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 entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Island

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Ramipril/HCT Actavis 2,5 mg/12,5 mg Tabletten: 1-27205
Ramipril/HCT Actavis 5 mg/25 mg Tabletten: 1-27206

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20.09.2007
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 29.06.2011

10. STAND DER INFORMATION

11/2023

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.