

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ramipril Actavis 2,5 mg Tabletten
Ramipril Actavis 5 mg Tabletten
Ramipril Actavis 10 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ramipril Actavis 2,5 mg Tabletten:

Jede Tablette enthält 2,5 mg Ramipril.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 159 mg Lactose-Monohydrat.

Ramipril Actavis 5 mg Tabletten:

Jede Tablette enthält 5 mg Ramipril.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 96 mg Lactose-Monohydrat.

Ramipril Actavis 10 mg Tabletten:

Jede Tablette enthält 10 mg Ramipril.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 193 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Ramipril Actavis 2,5 mg Tabletten:

Gelbe, kapselförmige, flache Tabletten mit einer Bruchkerbe auf einer Seite und an den Rändern und mit dem Aufdruck R2.

Ramipril Actavis 5 mg Tabletten:

Pinkfarbene, kapselförmige, flache Tabletten mit einer Bruchkerbe auf einer Seite und an den Rändern und mit dem Aufdruck R3.

Ramipril Actavis 10 mg Tabletten:

Weißer, kapselförmiger, flacher Tablette mit einer Bruchkerbe auf einer Seite und an den Rändern und mit dem Aufdruck R4.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Behandlung der Hypertonie.
- Kardiovaskuläre Prävention: Senkung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität bei Patienten mit:

- manifester atherothrombotischer kardiovaskulärer Erkrankung (vorausgegangene koronare Herzerkrankung oder zerebraler Insult oder periphere arterielle Verschlusskrankheit) oder
- Diabetes und zusätzlich mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor (siehe Abschnitt 5.1).
- Behandlung von Nierenerkrankungen:
 - Beginnende glomeruläre diabetische Nephropathie mit Mikroalbuminurie,
 - Manifeste glomeruläre diabetische Nephropathie mit Makroproteinurie bei Patienten mit mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor (siehe Abschnitt 5.1),
 - Manifeste glomeruläre nicht diabetische Nephropathie mit Makroproteinurie ≥ 3 g/Tag (siehe Abschnitt 5.1).
- Behandlung der symptomatischen Herzinsuffizienz.
- Sekundäre Prävention nach akutem Myokardinfarkt: Reduktion der Mortalität ab der Akutphase eines Myokardinfarkts bei Patienten mit klinischen Anzeichen einer Herzinsuffizienz, wobei die Therapie mehr als 48 Stunden nach dem akuten Myokardinfarkt begonnen wird.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene:

Mit Diuretika behandelte Patienten

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

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

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

Hypertonie

Die Dosis wird entsprechend dem Patientenprofil (siehe Abschnitt 4.4) und den Blutdruckwerten individuell eingestellt.

Ramipril Actavis kann als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Antihypertensiva verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1).

Anfangsdosis

Die Behandlung mit Ramipril Actavis hat einschleichend zu erfolgen. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 2,5 mg täglich.

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

Dosiseinstellung und Erhaltungsdosis

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

Kardiovaskuläre Prävention

Anfangsdosis

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 2,5 mg Ramipril Actavis einmal täglich.

Dosiseinstellung und Erhaltungsdosis

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

Siehe auch Dosierung bei Patienten unter Diuretika weiter oben.

Behandlung von Nierenerkrankungen:

Patienten mit Diabetes und Mikroalbuminurie

Anfangsdosis

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 1,25 mg Ramipril Actavis einmal täglich.

Dosiseinstellung und Erhaltungsdosis

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

Patienten mit Diabetes und zusätzlich mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor

Anfangsdosis

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 2,5 mg Ramipril Actavis einmal täglich.

Dosiseinstellung und Erhaltungsdosis

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

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

Anfangsdosis

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 1,25 mg Ramipril Actavis einmal täglich.

Dosiseinstellung und Erhaltungsdosis

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

Symptomatische Herzinsuffizienz

Anfangsdosis

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

Dosiseinstellung und Erhaltungsdosis

Ramipril Actavis ist durch Verdoppelung der Dosis alle ein bis zwei Wochen bis auf eine Tageshöchstdosis von 10 mg einzustellen. Es empfiehlt sich, die Dosis auf zwei Gaben täglich aufzuteilen.

Sekundäre Prävention nach akutem Myokardinfarkt mit Herzinsuffizienz

Anfangsdosis

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

Siehe auch Dosierung bei Patienten unter Diuretika weiter oben.

Dosiseinstellung und Erhaltungsdosis

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

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

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

Besondere Patientengruppen:

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

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

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (siehe Abschnitt 5.2)

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

Ältere Patienten

Insbesondere bei sehr alten und gebrechlichen Patienten muss die Anfangsdosis niedriger sein und die anschließende Dosiseinstellung allmählicher vorgenommen werden, da die Wahrscheinlichkeit von

Nebenwirkungen höher ist. Es ist eine niedrigere Anfangsdosis von 1,25 mg Ramipril in Erwägung zu ziehen.

Kinder

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ramipril für die Anwendung bei Kindern ist bisher noch nicht erwiesen.

Zurzeit vorliegende Daten für Ramipril werden in Abschnitt 4.8, 5.1, 5.2 und 5.3 beschrieben, eine spezifische Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Es wird empfohlen, Ramipril Actavis täglich zur selben Tageszeit einzunehmen. Ramipril Actavis kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden, da die Bioverfügbarkeit nicht durch Nahrungsaufnahme beeinflusst wird (siehe Abschnitt 5.2).

Ramipril Actavis Tabletten sind im Ganzen mit mindestens ½ Glas Wasser einzunehmen. Die Tabletten dürfen nicht zerkaut oder zerstoßen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder andere ACE-Hemmer (ACE = Angiotensin Converting Enzyme).
- Angioneurotisches Ödem in der Vorgeschichte (hereditär, idiopathisch oder früheres Angioödem aufgrund der Einnahme von ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (AIIRAs))
- Extrakorporale Behandlungen, bei denen es zu einem Kontakt zwischen Blut und negativ geladenen Oberflächen kommt (siehe Abschnitt 4.5)
- Signifikante beidseitige Nierenarterienstenose oder Nierenarterienstenose bei nur einer funktionsfähigen Niere
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimenon (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Ramipril darf nicht bei hypotensiven oder hämodynamisch instabilen Patienten angewendet werden.
- Die gleichzeitige Anwendung von Ramipril Actavis mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).
- Gleichzeitige Anwendung einer Sacubitril/Valsartan-Therapie. Die Behandlung mit Ramipril 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 (AIIRAs) soll während einer Schwangerschaft nicht begonnen werden. Sofern die Fortsetzung der Behandlung mit einem ACE-Hemmer/AIIRAs nicht als unumgänglich angesehen wird, soll 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 ACE-Hemmern/AIIRAs sofort abgesetzt und, falls erforderlich, mit einer alternativen antihypertensiven Behandlung begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Patienten mit hohem Hypotonierisiko

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

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

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

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

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

- 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.

- Transiente oder persistierende Herzinsuffizienz nach Myokardinfarkt

- Patienten mit dem Risiko einer Myokard- oder Zerebralischämie bei akuter Hypotonie

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

Ältere Patienten

Siehe Abschnitt 4.2.

Operationen

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

Kontrolle der Nierenfunktion

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

Überempfindlichkeit/Angioneurotische Ödeme

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

Bei Auftreten eines angioneurotischen Ödems ist die Behandlung mit Ramipril 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.

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 begonnen werden. Eine Behandlung mit Ramipril darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

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

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

Anaphylaktische Reaktionen während einer Hyposensibilisierung

Unter ACE-Hemmung erhöhen sich die Wahrscheinlichkeit und der Schweregrad von anaphylaktischen und anaphylaktoiden Reaktionen auf Insektengift und andere Allergene. Vor einer Hyposensibilisierung ist ein vorübergehendes Absetzen von Ramipril Actavis in Erwägung zu ziehen.

Serumkalium

Bei einigen Patienten unter ACE-Hemmern, wie Ramipril Actavis, wurde das Auftreten einer Hyperkaliämie beobachtet. Zu Patienten, bei denen das Risiko einer Hyperkaliämie besteht, gehören Patienten mit Niereninsuffizienz, Ältere (> 70 Jahre), nicht oder unzureichend behandelte Diabetiker oder Patienten mit Dehydratation, akuter kardialer Dekompensation oder metabolischer 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, ist eine regelmäßige Kontrolle des Serumkaliums notwendig (siehe Abschnitt 4.5).

Überwachung der Elektrolyte: Hyponatriämie

Syndrom der inadäquaten Ausschüttung von antidiuretischem Hormon (SIADH) und nachfolgende Hyponatriämie wurde bei einigen Patienten, die mit Ramipril behandelt wurden beobachtet.

Es wird empfohlen die Natriumkonzentrationen im Blut bei älteren Patienten und bei Patienten mit einem Risiko einer Hyponatriämie regelmäßig zu überwachen.

Neutropenie/Agranulozytose

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

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.

Husten

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

Sonstige Bestandteile:

Lactose

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

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. Vorsicht ist daher bei Beginn einer Behandlung geboten (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 der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden. Sacubitril/Valsartan darf nicht früher als 36 Stunden nach der letzten Einnahme von Ramipril 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
Obwohl der Serumkaliumwert üblicherweise im Normbereich bleibt, kann bei einigen Patienten, die mit Ramipril 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 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 mit den vorgenannten Arzneimitteln nicht empfohlen. Wenn die gleichzeitige Anwendung angezeigt ist, muss sie mit Vorsicht und unter regelmäßiger Kontrolle des Serumkaliums erfolgen.

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.

Tacrolimus

Hyperkaliämie kann auftreten, daher muss das Serumkalium engmaschig überwacht werden.

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

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

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

Allopurinol, Immunsuppressiva, Kortikosteroide, Procainamid, Zytostatika und andere Substanzen, die das Blutbild verändern können:

Erhöhte Wahrscheinlichkeit hämatologischer Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4).

Lithiumsalze:

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

Antidiabetika, einschließlich Insulin:

Es kann zu einer Hypoglykämie kommen. Eine regelmäßige Kontrolle des Blutzuckerspiegels ist empfehlenswert.

Nichtsteroidale Antiphlogistika und Acetylsalicylsäure:

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Ramipril 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 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, muss die Behandlung mit dem ACE-Hemmer sofort abgesetzt und falls erforderlich mit einer alternativen Behandlung begonnen werden.

Es ist bekannt, dass die Therapie mit einem ACE-Hemmer/Angiotensin-II-Rezeptor-Anagonisten (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 Abschnitt 5.3). Falls es ab dem zweiten Schwangerschaftstrimenon zu einer Exposition mit einem ACE-Hemmer kommt, 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 Abschnitte 4.3 und 4.4).

Stillzeit

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

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Im Sicherheitsprofil von Ramipril sind anhaltender trockener Husten und Reaktionen aufgrund eines Blutdruckabfalls genannt. Zu schweren Nebenwirkungen gehören angioneurotische Ödeme,

Hyperkaliämie, Nieren- oder Leberschädigung, Pankreatitis, schwere Hautreaktionen und Neutropenie/Agranulozytose.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

- Sehr häufig: $\geq 1/10$
- Häufig: $\geq 1/100$ bis $< 1/10$
- Gelegentlich: $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$
- Selten: $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$
- Sehr selten: $< 1/10.000$
- Nicht bekannt: Häufigkeit aufgrund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

	<i>Häufig:</i>	<i>Gelegentlich:</i>	<i>Selten:</i>	<i>Sehr selten:</i>	<i>Nicht bekannt:</i>
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>		Eosinophilie	Rückgang der Leukozytenzahl (einschließlich Neutropenie oder Agranulozytose) oder der Erythrozytenzahl, verringerte Hämoglobinkonzentration, Rückgang der Thrombozytenzahl		Knochenmark-depression, Panzytopenie, hämolytische Anämie
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>					Anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen, Anstieg antinukleärer Antikörper
<i>Endokrine Störungen</i>					Syndrom der inadäquaten antidiuretischen Hormonsekretion (SIADH)
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	Anstieg des Serumkalium	Anorexie, Appetitlosigkeit			Abfall des Serumnatriums
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>		Depressive Verstimmungen, Angst, Nervosität, Unruhe, Schlafstörungen, einschl. Somnolenz	Verwirrtheit		Aufmerksamkeitsstörungen
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Kopfschmerzen, Schwindel	Vertigo, Parästhesien, Verlust des Geschmacksinns,	Tremor, Gleichgewichtsstörungen		Zerebrale Ischämie, einschl. ischämischer Schlaganfall

		Geschmacksstörungen			und transitorischer ischämischer Attacken, Beeinträchtigung der psychomotorischen Fähigkeiten, Gefühl des Brennens, Geruchsstörungen
<i>Augenerkrankungen</i>		Sehstörungen, einschließlich verschwommenes Sehen	Konjunktivitis		
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>			Hörstörungen, Tinnitus		
<i>Herzkrankungen</i>		Myokardischämie, einschl. Angina pectoris oder Myokardinfarkt, Tachykardie, Arrhythmie, Palpitationen, periphere Ödeme			
<i>Gefäßkrankungen</i>	Hypotonie, Orthostatischer Blutdruckabfall, Synkope	Flush	Gefäßstenose, Hypoperfusion, Vaskulitis		Raynaud-Syndrom
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	Trockener Reizhusten, Bronchitis, Sinusitis, Dyspnoe	Bronchospasmus, einschl. Verschlechterung eines Asthma bronchiale, Schwellungen der Nasenschleimhaut			
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Entzündungen des Magen-Darm-Traktes, Verdauungsstörungen, Bauchschmerzen, Dyspepsie, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen	Pankreatitis (in Ausnahmefällen mit Todesfolge), Anstieg der Pankreasenzyme, angioneurotische Ödeme des Dünndarms, Schmerzen im Oberbauch einschl. Gastritis, Obstipation, Mundtrockenheit	Glossitis		Stomatitis aphthosa
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>		Erhöhung von Leberenzymen und/oder konjugiertem Bilirubin	Cholestatische Gelbsucht, Leberzellschäden		Akutes Leberversagen, cholestatische oder

					zytolytische Hepatitis (in Ausnahmefällen mit Todesfolge)
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	Exanthem, insbesondere makulopapulös	Angioneurotische Ödeme; in Ausnahmefällen kann die Atemwegs-Obstruktion aufgrund der Angioödeme tödlich sein, Pruritus, Hyperhidrose	Exfoliative Dermatitis, Urtikaria, Onycholyse	Photosensibilität	Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, Pemphigus, Verschlimmerung einer Psoriasis, psoriasisiforme Dermatitis, pemphigoides oder lichenoides Exanthem oder Enanthem, Alopezie
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	Muskelkrämpfe, Myalgie	Arthralgie			
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>		Nierenfunktionsstörungen, einschl. akutes Nierenversagen, gesteigerte Diurese, Verschlechterung einer vorbestehenden Proteinurie, Anstieg von Serumharnstoff, Anstieg von Serumkreatinin			
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>		Vorübergehende erektile Impotenz, verminderte Libido			Gynäkomastie
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Brustschmerzen, Müdigkeit	Fieber	Asthenie		

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Ramipril wurde in zwei klinischen Studien bei 325 Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 - 16 Jahren überwacht. Art und Schweregrad der Nebenwirkungen sind bei Kindern/Jugendlichen und Erwachsenen vergleichbar; folgende Nebenwirkungen treten jedoch bei Kindern häufiger auf:

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

Insgesamt unterscheidet sich das Sicherheitsprofil von Ramipril bei Kindern und Jugendlichen nicht signifikant von dem Sicherheitsprofil bei Erwachsenen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

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

4.9 Überdosierung

Symptome

Zu Symptomen einer Überdosierung von ACE-Hemmern gehören übermäßige Dilatation peripherer Gefäße (mit ausgeprägter Hypotonie, Schock), Bradykardie, Elektrolytstörungen und Nierenversagen.

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 ist kaum dialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: ACE-Hemmer, rein; ATC-Code: C09AA05

Wirkmechanismus:

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

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

Pharmakodynamik:

Antihypertensive Eigenschaften

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

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

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

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

Herzinsuffizienz:

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

Ramipril verminderte auch die neuroendokrine Aktivierung.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit:

Kardiovaskuläre Prävention/Nephroprotektion

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

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

Die HOPE-Studie: die wichtigsten Ergebnisse

	Ramipril	Placebo	Relatives Risiko (Konfidenzintervall 95 %)	p-Wert
	%	%		
Alle Patienten	<i>N = 4.645</i>	<i>N = 4.652</i>		
Im primären Endpunkt zusammengefasste Ereignisse	<i>14,0</i>	<i>17,8</i>	<i>0,78 (0,70 - 0,86)</i>	<i><0,001</i>

<i>Myokardinfarkt</i>	9,9	12,3	0,80 (0,70 - 0,90)	<0,001
<i>Kardiovaskulär bedingter Tod</i>	6,1	8,1	0,74 (0,64 - 0,87)	<0,001
<i>Zerebraler Insult</i>	3,4	4,9	0,68 (0,56 - 0,84)	<0,001
Sekundäre Endpunkte				
<i>Tod beliebiger Ursache</i>	10,4	12,2	0,84 (0,75 - 0,95)	0,005
<i>Revaskularisierung</i>	16,0	18,3	0,85 (0,77 - 0,94)	0,002
<i>Krankenhausaufenthalt wegen instabiler Angina</i>	12,1	12,3	0,98 (0,87 - 1,10)	NS
<i>Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz</i>	3,2	3,5	0,88 (0,70 - 1,10)	0,25
<i>Diabetes-bedingte Komplikationen</i>	6,4	7,6	0,84 (0,72 - 0,98)	0,03

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

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

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

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

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (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).

Sekundäre Prävention nach akutem Myokardinfarkt:

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

Kinder und Jugendliche

In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie, an der 244 hypertensive Kinder und Jugendliche (73 % primäre Hypertonien) im Alter von 6 - 16 Jahren teilnahmen, erhielten die Patienten niedrige, mittlere oder hohe körperlsgewichtsbezogene Dosen Ramipril, mit denen Ramiprilat-Plasmakonzentrationen entsprechend den Erwachsenenendosen 1,25 mg, 5 mg und 20 mg erzielt wurden. Am Ende der vierten Woche zeigte sich keine Wirksamkeit bezüglich des Endpunkts „Senkung des systolischen Blutdrucks“, unter der höchsten Dosis Ramipril nahm der diastolische Blutdruck jedoch ab. Bei Kindern mit nachgewiesener Hypertonie führten sowohl die mittleren als auch die hohen Dosen zu einer signifikanten Reduktion des systolischen wie auch des diastolischen Blutdrucks.

Diese Wirkung wurde in einer 4-wöchigen randomisierten, doppelblinden Absetz-Studie mit Dosiseskulation bei 218 pädiatrischen Patienten im Alter von 6 - 16 Jahren (75 % primäre Hypertonien) nicht beobachtet. In dieser Studie zeigte der diastolische wie auch der systolische Blutdruck einen leichten Rebound, aber keine statistisch signifikante Rückkehr zum Ausgangswert; dies galt für alle drei untersuchten körperlsgewichtsadaptierten Dosisstufen (niedrige Dosis 0,625 mg - 2,5 mg, mittlere Dosis 2,5 mg - 10 mg, hohe Dosis 5 mg - 20 mg Ramipril). Für Ramipril ergab sich in der untersuchten pädiatrischen Population keine lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.2)

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die renale Ausscheidung von Ramiprilat vermindert, wobei sich die renale Ramiprilat-Clearance proportional zur Kreatinin-Clearance verhält.

Daraus resultieren erhöhte Ramiprilat-Plasmakonzentrationen, die langsamer abnehmen als bei Nierengesunden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (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.

Kinder und Jugendliche

Das pharmakokinetische Profil wurde an 30 hypertensiven Kindern und Jugendlichen (2 - 16 Jahre, Körpergewicht ≥ 10 kg) untersucht. Nach Gaben von 0,05 bis 0,2 mg/kg wurde Ramipril rasch und weitgehend vollständig zu Ramiprilat verstoffwechselt. Plasmaspitzenpiegel von Ramiprilat wurden innerhalb von 2 - 3 Stunden erreicht. Die Ramiprilat-Clearance korrelierte eng mit dem Logarithmus des Körpergewichts ($p < 0,01$) sowie der Dosis ($p < 0,001$). Clearance und Verteilungsvolumen stiegen in jeder Dosierungsgruppe mit zunehmendem Alter der Kinder an.

Unter der Dosis von 0,05 mg/kg wurden bei Kindern Plasmaspiegel erzielt, die bei Erwachsenen denjenigen unter 5 mg Ramipril vergleichbar waren. Eine Dosis von 0,2 mg/kg führte bei Kindern zu Plasmaspiegeln über denjenigen, die unter der maximal empfohlenen Dosis von 10 mg täglich bei Erwachsenen auftraten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die orale Gabe von Ramipril bei Nagern und Hunden zeigte keine akute Toxizität. Studien mit chronischer oraler Gabe bei Ratten, Hunden und Affen ergaben Anzeichen von Elektrolytverschiebungen im Plasma und Blutbildveränderungen bei allen drei Spezies. Bei Hunden und Affen wurde ab einer Tagesdosis von 250 mg/kg als Ausdruck der pharmakodynamischen Aktivität von Ramipril eine erhebliche Vergrößerung des juxtaglomerulären Apparats beobachtet.

Tagesdosen von 2, 2,5 und 8 mg/kg zeigten bei Ratten, Hunden bzw. Affen gute Verträglichkeit ohne Nebenwirkungen.

Studien zur Reproduktionstoxizität an Ratten, Kaninchen und Affen ergaben keine teratogenen Eigenschaften. Weder bei männlichen noch bei weiblichen Ratten wurde die Fertilität beeinträchtigt.

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

Bei sehr jungen Ratten, die eine Einzeldosis Ramipril erhielten, wurden irreversible Nierenschäden beobachtet.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumhydrogencarbonat
Lactose-Monohydrat
Croscarmellose-Natrium
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Natriumstearylfumarat

Die 2,5 mg Tabletten enthalten zusätzlich gelbes Eisenoxid (E172).

Die 5 mg Tabletten enthalten zusätzlich gelbes Eisenoxid (E172) und rotes Eisenoxid (E172).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

Blisterpackungen:

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Flaschen:

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen (Al/Al/Polyamid/PVC):

10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 98 und 100 Tabletten

Flasche aus Polypropylen (weich) mit einem weißen Schnappdeckel aus LD-Polyethylen und einem Trocknungsmittel: 100 und 500 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Island

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Ramipril Actavis 2,5 mg Tabletten: 1-28417
Ramipril Actavis 5 mg Tabletten: 1-28418
Ramipril Actavis 10 mg Tabletten: 1-28419

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 17.07.2009
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26.05.2010

10. STAND DER INFORMATION

06/2023

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.