

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ramipril 1A Pharma 1,25 mg – Tabletten
Ramipril 1A Pharma 2,5 mg - Tabletten
Ramipril 1A Pharma 5 mg - Tabletten
Ramipril 1A Pharma 7,5 mg – Tabletten
Ramipril 1A Pharma 10 mg - Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ramipril 1A Pharma 1,25 mg – Tabletten: 1 Tablette enthält 1,25 mg Ramipril
Ramipril 1A Pharma 2,5 mg – Tabletten: 1 Tablette enthält 2,5 mg Ramipril
Ramipril 1A Pharma 5 mg – Tabletten: 1 Tablette enthält 5 mg Ramipril
Ramipril 1A Pharma 7,5 mg – Tabletten: 1 Tablette enthält 7,5 mg Ramipril
Ramipril 1A Pharma 10 mg – Tabletten: 1 Tablette enthält 10 mg Ramipril

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Ramipril 1A Pharma 1,25 mg – Tabletten

Weißer, längliche Tablette mit einer Bruchrille auf beiden Seiten und dem Prägedruck `R` 1,25` auf einer Seite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Ramipril 1A Pharma 2,5 mg - Tabletten

Weißer, längliche Tablette mit einer Bruchrille auf beiden Seiten und dem Prägedruck `R` 2,5` auf einer Seite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Ramipril 1A Pharma 5 mg - Tabletten

Weißer, längliche Tablette mit einer Bruchrille auf beiden Seiten und dem Prägedruck `R` 5` auf einer Seite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Ramipril 1A Pharma 7,5 mg – Tabletten

Weißer, längliche Tablette mit zwei Bruchrillen auf beiden Seiten und dem Prägedruck `R` auf einer Seite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Ramipril 1A Pharma 10 mg - Tabletten

Weißer, längliche Tabletten mit einer Bruchrille auf beiden Seiten und dem Prägedruck `R` 10` auf einer Seite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Essentielle Hypertonie; bei Vorliegen einer schweren, malignen Hypertonie sollte die Behandlung mit Ramipril nur unter stationärer Überwachung begonnen werden
- Reduktion der Mortalität bei Patienten nach akutem (2-9 Tage altem) Myokardinfarkt mit klinischen Symptomen einer Herzinsuffizienz (NYHA II-III)
- Nephropathie
 - Zur Behandlung einer manifesten, nicht-diabetischen Nephropathie mit einer Proteinurie von ≥ 3 g/24 h und einer Kreatinin-Clearance von 20 – 70 ml/min
 - Zur Behandlung einer diabetischen Mikroalbuminurie bei Typ I- und Typ II-Diabetes mellitus
- Zur Verminderung des Risikos für Herzinfarkt, Schlaganfall bzw. Reduktion der Mortalität durch kardiovaskuläre Ereignisse sowie zur Verminderung der Notwendigkeit von Revaskularisationsmaßnahmen
 - bei Patienten mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko (z.B. mit manifester KHK (mit oder ohne Myokardinfarkt in der Anamnese), nach Schlaganfall oder nach peripherer Gefäßerkrankung in der Anamnese)
 - bei Patienten mit Diabetes mellitus.

4.2 Dosierung und Art und der Anwendung

Hinweise:

Insbesondere bei Patienten mit Salz- und/oder Flüssigkeitsmangel (z. B. Erbrechen/Diarrhö, Diuretikatherapie), Herzinsuffizienz - insbesondere nach akutem Myokardinfarkt, schwerer Hypertonie, oder bei Patienten, bei denen eine hypotensive Reaktion ein spezielles Risiko darstellen könnte (z.B. bei relevanten Stenosen der Koronargefäße oder der hirnversorgenden Gefäße) kann es zu Beginn der Therapie mit Ramipril 1A Pharma zu einem übermäßigen Blutdruckabfall kommen.

Salz- und/oder Flüssigkeitsmängel sollen vor Beginn der Therapie mit Ramipril 1A Pharma ausgeglichen und eine bestehende Diuretika-Therapie reduziert bzw. mindestens 2-3 Tage vorher (je nach Wirkungsdauer des Diuretikums) abgesetzt werden. (Bei Patienten mit Herzinsuffizienz ist dies allerdings gegen das Risiko einer Volumenüberlastung abzuwägen.)

Bei diesen Patienten ist die Therapie mit der geringsten Einzeldosis von 1,25 mg Ramipril morgens zu beginnen.

Nach Gabe der ersten Dosis, aber auch bei Erhöhung der Dosierung von Ramipril oder/und Schleifendiuretika sind diese Patienten mindestens acht Stunden ärztlich zu überwachen, um eine unkontrolliert auftretende hypotone Reaktion zu vermeiden. Danach kann die Dosis schrittweise, entsprechend den Bedürfnissen des Patienten angepasst werden.

Essentielle Hypertonie

Anfangsdosis: 2,5 mg Ramipril/Tag.

Die Erhaltungsdosis richtet sich nach dem Ansprechen des Blutdrucks und liegt üblicherweise zwischen 2,5 mg und 5 mg Ramipril/Tag. Für Patienten, die eine höhere Dosierung benötigen, sollte die Dosiserhöhung im Intervall von 2-3 Wochen erfolgen. Die Maximaldosis beträgt 10 mg Ramipril/Tag.

Die Tagesdosis sollte auf einmal eingenommen werden.

Ist die blutdrucksenkende Wirkung von 5 mg Ramipril täglich nicht ausreichend, kann zusätzlich ein Diuretikum oder Calciumantagonist verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1).

Reduktion der Mortalität bei Patienten nach akutem (2-9 Tage altem) Myokardinfarkt mit klinischen Symptomen einer Herzinsuffizienz (NYHA II-III)

Die Einstellung auf Ramipril 1A Pharma darf in diesem Anwendungsgebiet nur unter stationären Bedingungen bei hämodynamisch stabilen Patienten erfolgen.

Nur wenn keine Hypotonie (insbesondere keine Hypotonie mit Beschwerden wie z. B. Schwindelgefühl oder Somnolenz) vorliegt, darf die Therapie mit Ramipril begonnen werden bzw. eine Erhöhung der Ramipril-Dosis erfolgen. Patienten mit begleitender antihypertensiver Therapie müssen besonders sorgfältig überwacht werden, um einen Blutdruckabfall zu vermeiden.

Anfangsdosis: 2,5 mg Ramipril morgens und abends (5 mg Ramipril/Tag).

Bei Auftreten von hypotonen Beschwerden sollte die Dosis reduziert bzw. nötigenfalls die Therapie unterbrochen/abgesetzt werden.

Abhängig vom Ansprechen des Patienten und unter Kontrolle der Nierenfunktion kann die Dosis gesteigert werden. Eine Dosisverdopplung im Abstand von 1–2 Tagen bis zur Maximaldosis von täglich je 5 mg Ramipril morgens und abends (10 mg Ramipril pro Tag) ist möglich.

Nicht-diabetische Nephropathie (Kreatinin-Clearance 20-70 ml/min) und diabetische Mikroalbuminurie

Anfangsdosis: 1,25 mg Ramipril/Tag.

Je nach Toleranz des Patienten sollte die Dosis anschließend gesteigert werden. Es wird empfohlen, die Dosis in Intervallen von 2-3 Wochen zu verdoppeln.

Die maximale Tagesdosis beträgt 5 mg Ramipril.

Zur Verminderung des Risikos für Herzinfarkt, Schlaganfall bzw. der Mortalität durch kardiovaskuläre Ereignisse sowie zur Verminderung der Notwendigkeit von Revaskularisationsmaßnahmen

Anfangsdosis: 2,5 mg Ramipril/Tag.

Je nach Toleranz des Patienten wird die Dosis anschließend erhöht. Es wird empfohlen, die Tagesdosis nach einer Woche auf 5 mg Ramipril zu verdoppeln und bei Bedarf nach weiteren 3 Wochen auf 10 mg Ramipril zu erhöhen.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei diesen Patienten kann es entweder zu einem verstärkten oder verminderten Ansprechen auf die Therapie mit Ramipril kommen.

Daher darf die Behandlung nur unter strenger ärztlicher Überwachung begonnen werden.

Die maximale Tagesdosis bei diesen Patienten beträgt 2,5 mg Ramipril.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die Dosis soll entsprechend der Nierenfunktion reduziert und/oder das Dosierungsintervall verlängert werden. Die Erhaltungsdosis soll so niedrig wie möglich gewählt werden.

Anfangsdosis: 1,25 mg Ramipril morgens. Die Erhaltungsdosis sollte bei einer Kreatinin-Clearance < 60 ml/min 5 mg Ramipril nicht überschreiten. Bei einer Kreatinin-Clearance < 10 ml/min beträgt die Anfangsdosis 1,25 mg Ramipril. Die Erhaltungsdosis sollte 2,5 mg Ramipril nicht überschreiten (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten (älter als 65 Jahre)

Bei älteren Patienten muss die Behandlung unter sorgfältiger Überwachung der Nierenfunktion eingeleitet werden und sollte initial nicht mehr als 1,25 mg Ramipril pro Tag betragen.

Pädiatrische Patienten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ramipril 1A Pharma wurde bei Kindern und Jugendlichen noch nicht nachgewiesen. Die verfügbaren Daten für Ramipril 1A Pharma werden in den Abschnitten 4.8, 5.1, 5.2 und 5.3 beschrieben. Es können aber keine spezifischen Dosierungsempfehlungen gegeben werden.

Art der Anwendung

Die Tabletten werden unzerkaut vor, während oder nach einer Mahlzeit mit ausreichend Flüssigkeit (z.B. 1 Glas Wasser) eingenommen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Ramipril, einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder andere ACE-Hemmer (ACE = Angiotensin Converting Enzyme)
- Ramipril darf nicht bei hypotensiven oder hämodynamisch instabilen Patienten angewendet werden.
- Angioneurotisches Ödem in der Vorgeschichte (hereditär, idiopathisch oder frühes 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
- Zustand nach Nierentransplantation
- hämodynamisch relevante Aorten- oder Mitralklappenstenose bzw. obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie
- primärer Hyperaldosteronismus
- hochgradige Herzinsuffizienz (NYHA IV), da keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimenon (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Stillperiode (siehe Abschnitt 4.6)
- LDL-Apheresen mit Dextransulfat zur Therapie einer schweren Hypercholesterinämie dürfen unter der Behandlung mit ACE-Hemmern oder deren Kombinationen nicht durchgeführt werden.
- Beim Einsatz von Ramipril 1A Pharma bei Patienten nach akutem Myokardinfarkt mit klinischen Symptomen einer Herzinsuffizienz (NYHA II-III) sind darüber hinaus folgende Gegenanzeigen zu beachten:
 - orthostatische Dysregulation
 - instabile Angina pectoris
 - lebensbedrohliche ventrikuläre Arrhythmien
 - Cor pulmonale.
- Die gleichzeitige Anwendung von Ramipril 1A Pharma mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR<60ml/min/1,73m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

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) sollte während der Schwangerschaft nicht begonnen werden. Sofern die Fortsetzung der Behandlung mit einem ACE-Hemmer/AIIRA nicht als unumgänglich angesehen wird, sollte vor einer geplanten Schwangerschaft auf eine alternative antihypertensive Behandlung umgestellt werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft besitzt. Sobald eine Schwangerschaft diagnostiziert

wurde, sollte die Behandlung mit ACE-Hemmern/AlIRAs 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 manifesten oder latenten 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).

- *Transiente oder persistierende Herzinsuffizienz nach Myokardinfarkt*

- *Patienten mit dem Risiko einer Myokard- oder Zerebralschämie*

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

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Systems (RAAS)

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

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

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

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

Angioneurotische Ödeme

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

Das Risiko kann bei Patienten erhöht sein, die gleichzeitig sogenannte mTOR-Inhibitoren (mammalian Target of Rapamycin; z.B. Temsirolimus, Everolimus, Sirolimus) oder Vildagliptin oder Racecadotril einnehmen.

Bei Auftreten eines angioneurotischen Ödems ist die Behandlung mit Ramipril 1A Pharma 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 1A Pharma, 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 sollte ein vorübergehendes Absetzen von Ramipril 1A Pharma erwogen werden.

Überwachung der Elektrolyte: Hyperkaliämie

Bei einigen Patienten unter ACE-Hemmern, wie Ramipril 1A Pharma, 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, die Kaliumsalze, kaliumsparende Diuretika und andere Wirkstoffe, die das Serumkalium erhöhen, anwenden, oder Patienten mit Dehydration, akuter kardialer Dekompensation oder metabolischer Acidose. Wenn eine gleichzeitige Einnahme der oben genannten Substanzen angebracht ist, ist eine regelmäßige Kontrolle des Serumkaliums notwendig (siehe Abschnitt 4.5).

Überwachung der Elektrolyte: Hyponatremie

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

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

Neutropenie/Agranulozytose

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

Arzneimitteln behandelt werden, die Veränderungen des Blutbildes verursachen können (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Ethnische Unterschiede

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) durch gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren im Vergleich zur Anwendung einer einzelnen Substanz, die auf das RAAS wirkt, mit einer höheren Rate an unerwünschten Ergebnissen 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

Extrakorporale Behandlungen, bei denen es zu einem Kontakt zwischen Blut und negativ geladenen Oberflächen kommt, wie Hämodialyse oder Hämofiltration mit bestimmten High-Flux-Membranen (z.B. Polyacrylnitrilmembranen) und LDL-Apherese mit Dextransulfat aufgrund eines erhöhten Risikos schwerer anaphylaktoider Reaktionen (siehe Abschnitt 4.3). Wenn eine solche Behandlung erforderlich ist, sollte die Verwendung einer anderen Dialysemembran oder eine andere Antihypertensiva-Klasse erwogen werden.

Kombinationen, die besondere Vorsicht erfordern

Kaliumsalze, Heparin, Kalium sparende Diuretika und andere Wirkstoffe, die das Serumkalium erhöhen (wie Angiotensin-II-Antagonisten, Trimethoprim, Tacrolimus, Ciclosporin): Es kann zum Auftreten einer Hyperkaliämie kommen. Daher muss das Serumkalium engmaschig überwacht werden.

Trimethoprim und Trimethoprim in einer fest dosierten Kombination mit Sulfamethoxazol (Co-Trimoxazol):

Bei Patienten, die ACE-Hemmer und Trimethoprim oder Trimethoprim in einer fest dosierten Kombination mit Sulfamethoxazol (Co-Trimoxazol) einnahmen, wurde eine erhöhte Inzidenz von Hyperkaliämie beobachtet.

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

Vasopressorische Sympathomimetika und andere Wirkstoffe (z.B. Isoproterenol, Dobutamin, Dopamin, Epinephrin), die die antihypertensive Wirkung von Ramipril 1A Pharma 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, sodass die toxische Wirkung von Lithium zunehmen kann. Es ist eine regelmäßige Kontrolle des Lithiumspiegels erforderlich.

Antidiabetika, einschließlich Insulin: Es kann zu einer Hypoglykämie kommen. Eine regelmäßige Kontrolle des Blutzuckerspiegels ist empfehlenswert,

Nicht steroidale Antiphlogistika und Acetylsalicylsäure: Eine Verminderung der antihypertensiven Wirkung von Ramipril 1A Pharma ist zu erwarten. Außerdem kann die gleichzeitige Behandlung mit ACE-Hemmern und NSAIDs das Risiko einer Nierenfunktionsstörung und eines Anstiegs des Serumkaliumspiegels erhöhen.

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Ramipril 1A Pharma 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 einem ACE-Hemmer als unumgänglich angesehen wird, sollte vor einer geplanten Schwangerschaft auf eine alternative antihypertensive Behandlung umgestellt werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft besitzt. Sobald eine Schwangerschaft diagnostiziert wurde, sollte die Behandlung mit einem 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-Rezeptorantagonisten (AIIIRA) im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenon beim Menschen fetotoxisch wirkt (Nierenfunktionsstörung, Oligohydramnion, Verlangsamung der Schädelossifikation) und beim Neugeborenen toxische Wirkungen (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) auslösen kann (siehe auch Abschnitt 5.3). Sollte es ab dem zweiten Schwangerschaftstrimenon zu einer Exposition mit einem ACE-Hemmer gekommen sein, werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen. Neugeborene, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, müssen engmaschig im Hinblick auf eine Hypotonie, Oligurie und Hyperkaliämie überwacht werden (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4).

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 das Bedienen von Maschinen ist mehrere Stunden nach der ersten Dosis oder nachfolgenden Dosiserhöhungen nicht ratsam.

4.8 Nebenwirkungen

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 auf Grundlage 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 Hämoglobinwerte, Rückgang der Thrombozytenzahl, verringerter Hämatokrit	Lymphadenopathie, Autoimmunerkrankungen, Erhöhte Erythrozytensedimentationsrate (ESR), Leukozytose	Knochenmarkdepression, Panzytopenie, hämolytische Anämie
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>					Anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen, Anstieg antinukleärer Antikörper
<i>Endokrine Erkrankungen</i>					Syndrom der inadäquaten Ausschüttung von

					antidiuretischem Hormon (SIADH)
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	Anstieg des Serumkaliums	Anorexie, Appetitlosigkeit		Hypoglykämie	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 Geschmackssinns, Geschmacksstörungen	Tremor, Gleichgewichtsstörungen		Zerebrale Ischämie einschließlich ischämischer Schlaganfall 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>Herzerkrankungen</i>		Myokardischämie einschließlich Angina Pectoris oder Myokardinfarkt, Tachykardie, Arrhythmie, Palpitationen, periphere Ödeme			
<i>Gefäßerkrankungen</i>	Hypotonie, orthostatischer Blutdruckabfall, Synkope	Flush	Gefäßstenose, Hypoperfusion, Vaskulitis		Raynaud-Syndrom
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</i>	Trockener Reizhusten, Bronchitis, Sinusitis, Dyspnoe	Bronchospasmus einschließlich eines Asthma bronchiale, Schwellungen der Nasenschleimhaut, Rhinitis		allergische Alveolitis / eosinophile Pneumonie	

<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 einschließlich 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 Unterhautgewebes</i>	Exanthem, insbesondere makula-papulös	Angioneurotische Ödeme, in Ausnahmefällen kann die Atemwegobstruktion 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 Niere und der Harnwege</i>		Nierenfunktionsstörungen, einschließlich akutes Nierenversagen, gesteigerte Diurese, Verschlechterung einer vorbestehenden Proteinurie, Anstieg von Serumharnstoff, Anstieg von Serumkreatinin			
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane</i>		Vorübergehende erektile			Gynäkomastie

<i>und der Brustdrüse</i>		Impotenz, verminderte Libido			
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Brustschmerzen, Müdigkeit	Fieber	Asthenie		

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Ramipril wurde bei 325 Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 16 Jahren in zwei klinischen Studien untersucht. Während die Art und der Schweregrad der Nebenwirkungen ähnlich wie bei Erwachsenen ist, ist die Häufigkeit der folgenden Nebenwirkungen bei Kindern höher:

- 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.

Das Gesamtsicherheitsprofil von Ramipril bei Kindern und Jugendlichen unterscheidet sich nicht signifikant vom 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.

Behandlung

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, ist kaum dialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: ACE-Hemmer

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 Bradykininabbaus führen zu einer Vasodilatation.

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

Pharmakodynamische Wirkungen

Antihypertensive Eigenschaften:

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

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

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

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

Herzinsuffizienz:

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

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	N = 4.645	N = 4.652		
Im primären Endpunkt zusammengefasste Ereignisse	14,0	17,8	0,78 (0,70-0,86)	< 0,001
<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).

Kinder und Jugendliche

In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie mit 244 pädiatrischen Patienten mit Hypertonie (73 % primäre Hypertonie) im Alter von 6-16 Jahren erhielten die Patienten eine niedrige, mittlere oder hohe Ramiprildosis um Ramiprilat-Plasmakonzentrationen zu erreichen, die dem Dosisbereich für Erwachsene von 1,25 mg, 5 mg und 20 mg auf Basis des Körpergewichts entsprachen. Nach 4 Wochen war Ramipril unwirksam bezüglich des Endpunktes systolische Blutdrucksenkung, senkte aber den diastolischen Blutdruck in der höchsten Dosis. Sowohl mittlere als auch hohe Ramiprildosen senkten signifikant den systolischen und diastolischen Blutdruck bei Kindern mit bestätigter Hypertonie.

Dieser Effekt wurde nicht in einer 4-wöchigen, randomisierten, doppelblinden Dosisescalationsstudie mit Absetzversuch bei 218 pädiatrischen Patienten im Alter von 6-16 Jahren (75 % primäre Hypertonie) gesehen, in der sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruck einen mäßigen Reboundeffekt zeigte, jedoch keine statistisch signifikante Rückkehr zum Ausgangswert. Dies galt für alle drei geprüften Dosierungen (niedrige Dosis [0,625 mg – 2,5 mg], mittlere Dosis [2,5 mg – 10 mg] oder hohe Dosis [5 mg – 20 mg] Ramipril basierend auf dem Körpergewicht). Ramipril hatte keine lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung bei den untersuchten Kindern und Jugendlichen.

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

In der „ALTITUDE“-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nierenerkrankung und/oder kardiovaskulärer Erkrankung einen Zusatznutzen hat. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendet. Sowohl kardiovaskuläre Todesfälle als auch Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, ebenso unerwünschte Ereignisse und besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

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 bis 4 Stunden nach der Einnahme von Ramipril erreicht. Steady-State-Plasmakonzentrationen von Ramiprilat werden nach einmal täglicher Einnahme üblicher Ramipril-Dosen nach etwa 4 Behandlungstagen erreicht.

Verteilung:

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

Biotransformation:

Ramipril wird durch Esterasen in der Leber zur eigentlich wirksamen Substanz Ramiprilat hydrolysiert. Bei eingeschränkter Leberfunktion kann es zu einer Kumulation von Ramipril, bei eingeschränkter Nierenfunktion zu einer Kumulation von Ramiprilat kommen.

Elimination:

Nach oraler Gabe von radioaktiv-markiertem Ramipril werden etwa 39% mit den Faeces und etwa 60% mit dem Urin ausgeschieden. Nach der i.v.-Gabe von Ramipril bzw. von Ramiprilat werden etwa 50% bzw. 30% nicht renal ausgeschieden.

Stillzeit:

Eine einzelne orale Dosis von Ramipril ergab keine nachweisbare Konzentration in der Muttermilch. Jedoch ist der Effekt von Mehrfachdosen nicht bekannt.

Spezielle Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min) ist die renale Ausscheidung von Ramiprilat vermindert, wobei die renale Ramiprilat-Clearance proportional zur Kreatinin Clearance abnimmt. Daraus resultieren erhöhte Ramiprilat-Plasmakonzentrationen, die langsamer abklingen als bei Nierengesunden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Eine eingeschränkte Leberfunktion führt bei hohen Dosen (10 mg) zu einer verzögerten Aktivierung von Ramipril zum Ramiprilat und einer langsameren Elimination des Ramiprilats. Bei Patienten mit Gallengangsdrainage wurden innerhalb von 24 Stunden nach oraler Einnahme von 5 mg Ramipril ungefähr gleiche Dosisanteile im Urin und in der Gallenflüssigkeit wiedergefunden.

Patienten mit Herzinsuffizienz

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz wurde nach einer 2-wöchigen Behandlung mit 5 mg Ramipril eine Erhöhung der Ramiprilat-Plasmakonzentrationen sowie der AUC-Werte um das 1,5 - 1,8fache beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Das pharmakokinetische Profil von Ramipril wurde bei 30 pädiatrischen Patienten mit Hypertonie im Alter von 2-16 Jahren und einem Körpergewicht ≥ 10 kg untersucht. Nach Dosen von 0,05 bis 0,2 mg/kg wurde Ramipril schnell und umfangreich zu Ramiprilat metabolisiert. Maximale Plasmaspiegel von Ramiprilat traten innerhalb von 2 bis 3 Stunden auf. Die Ramiprilat-Ausscheidung korrelierte stark mit dem Logarithmus des Körpergewichts ($p < 0,01$) und mit der Dosis ($p < 0,001$).

Die Clearance und das Verteilungsvolumen stiegen mit steigendem Kindesalter bei jeder Dosisgruppe an. Die Dosis von 0,05 mg/kg führte bei Kindern zu einer vergleichbaren Wirkstoffbelastung wie 5 mg Ramipril bei Erwachsenen. Die Dosis von 0,2 mg/kg resultierte bei Kindern in einer höheren Wirkstoffbelastung als die für Erwachsene empfohlene Maximaldosis von 10 mg pro Tag.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die in den präklinischen Untersuchungen beobachteten Effekte traten erst bei Expositionen auf, die als ausreichend weit über den maximalen Expositionen beim Menschen liegend angesehen werden können. Sie sind daher von geringer klinischer Relevanz.

Präklinische Daten auf der Basis von konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, chronischen Toxizität, Genotoxizität und Kanzerogenität ergaben keine weiteren Risiken für den Menschen. Bei sehr jungen Ratten wurde eine irreversible Nierenschädigung nach einmaliger Ramipril-Gabe beobachtet.

Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität an der Ratte, am Kaninchen und am Affen ergaben keine teratogenen Eigenschaften. Eine Verabreichung von Ramipril an Ratten während der Fetalperiode und während der Laktationszeit führt bei den Nachkommen zu nicht reversiblen Schädigungen der Nieren (Nierenbeckenerweiterung).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumhydrogencarbonat, Hypromellose, mikrokristalline Cellulose, prägelatinierte Stärke und Natriumstearyl fumarat.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Aluminium Blisterpackung zu 30 Stück.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

1A Pharma GmbH, A-1020 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Ramipril 1A Pharma 1,25 mg – Tabletten: 1-25060

Ramipril 1A Pharma 2,5 mg – Tabletten 1-25062

Ramipril 1A Pharma 5 mg – Tabletten 1-25065

Ramipril 1A Pharma 7,5 mg – Tabletten 1-25067

Ramipril 1A Pharma 10 mg – Tabletten 1-25069

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26.09.2003

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 11.11.2008

10. STAND DER INFORMATION

April 2017

VERSCHREIBUNGSPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig