Ramipril/HCT „Interpharm“ 5 mg/25 mg-Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Tablette enthält als Wirkstoffe 5 mg Ramipril und 25 mg Hydrochlorothiazid.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette.
Weiße, runde Tabletten mit einer Bruchrille auf einer Seite. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene:

Die fixe Kombination mit 5 mg Ramipril und 25 mg Hydrochlorothiazid soll erst nach vorangegangener Therapie mit der freien Kombination angewendet werden, wenn die Erhaltungsdosen der Einzelwirkstoffe denen der fixen Kombination entsprechen und damit eine Normalisierung des Blutdrucks erreicht wird.
Die übliche Dosierung beträgt eine halbe Tablette täglich (2,5 mg Ramipril/12,5 mg Hydrochlorothiazid).
Falls der Blutdruck auf die Kombination in dieser Dosierung unzureichend anspricht, kann die Dosierung im Abstand von mindestens drei Wochen erhöht werden.
Die maximale Tagesdosis beträgt 1 Tablette (5 mg Ramipril/ 25 mg Hydrochlorothiazid).

Art der Anwendung

Die Tabletten werden morgens unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen. Die Tabletten können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Anwendung bestimmt der behandelnde Arzt.
Patienten mit hohem Risiko für eine akute Hypotonie sollten solange medizinisch, bevorzugt in einem Krankenhaus, überwacht werden, bis die maximale Wirkung nach Verabreichung der ersten Dosis zu erwarten ist, und immer dann, wenn die Dosierung des ACE-Hemmers und/oder des Diuretikums erhöht wird. Dies trifft auch auf Patienten mit Angina pectoris oder zerebrovaskulären Erkrankungen zu, bei denen eine exzessive Hypotonie zu einem Myokardinfarkt oder einem Apoplex führen kann.
Bei Patienten mit maligner Hypertonie oder schwerer Herzinsuffizienz sollten Behandlungsbeginn und Dosiseinstellung in einem Krankenhaus erfolgen.

Besondere Patientengruppen

Mit Diuretika behandelte Patienten

Bei Patienten unter Diuretika ist Vorsicht geboten, da es zu Beginn der Therapie zu einer Hypotonie kommen kann. Deswegen sollte vor Beginn einer Behandlung mit Ramipril/HCT „Interpharm“ 5 mg/25 mg-Tabletten eine Verringerung der Dosis oder ein Absetzen des Diuretikums erwogen werden. Ist ein Absetzen nicht möglich, wird empfohlen, die Behandlung mit der niedrigsten Ramiprildosis (1,25 mg täglich) in einer freien Kombination zu beginnen und erst danach auf eine Anfangsdosis von maximal 2,5 mg Ramipril/12,5 mg Hydrochlorothiazid pro Tag umzustellen.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Wegen des Bestandteils Hydrochlorothiazid ist Ramipril/HCT „Interpharm“ 5 mg/25 mg-Tabletten bei Patienten mit schwerer Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist möglicherweise eine niedrige Dosis Ramipril/HCT „Interpharm“ 5 mg/25 mg-Tabletten angebracht. Patienten mit einer Kreatinin- Clearance zwischen 30 und 60 ml/min sollte nach einer Ramipril-Monotherapie nur mit der niedrigsten Dosis der fixen Kombination Ramipril und Hydrochlorothiazid behandelt werden. Die zulässigen Höchstdosen betragen 5 mg Ramipril und 25 mg Hydrochlorothiazid täglich.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion darf die Behandlung mit Ramipril/HCT „Interpharm“ 5 mg/25 mg-Tabletten nur unter strenger medizinischer Überwachung eingeleitet werden, die höchste Tagesdosis beträgt 2,5 mg Ramipril und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Ramipril/HCT „Interpharm“ 5 mg/25 mg-Tabletten ist bei schwerer Leberinsuffizienz kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

Ramipril/HCT „Interpharm“ 5 mg/25 mg-Tabletten wird für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen un-

ter 18 Jahren aufgrund nicht ausreichender Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit nicht empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder andere ACE-Hemmer (ACE = Angiotensin Converting Enzyme), Hydrochlorothiazid, andere Thiaziddiuretika, Sulfonamide oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Angioneurotisches Ödem in der Vorgeschichte (hereditär, idiopathisch oder früheres Angioödem aufgrund der Einnahme von ACE-Hemmern oder Angiotensin-II- Rezeptorantagonisten)
- Extrakorporale Behandlungen, bei denen es zu einem Kontakt zwischen Blut und negativ geladenen Oberflächen kommt (siehe Abschnitt 4.5)
- Signifikante beidseitige Nierenarterienstenose oder einseitige Nierenarterienstenose bei nur einer funktionsfähigen Niere
- 2. und 3. Schwangerschaftstrimenon (siehe Abschnitt 4.4 und 4.6)
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- Schwere Einschränkung der Nierenfunktion mit einer Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min bei nicht dialysierten Patienten
- Klinisch relevante Elektrolytstörungen, die sich im Laufe der Behandlung mit Ramipril/HCT „Interpharm“ 5 mg/25 mg-Tabletten verschlechtern können (siehe Abschnitt 4.4.)
- Schwere Einschränkung der Leberfunktion, hepatische Enzephalopathie
- Die gleichzeitige Anwendung von Ramipril/HCT „Interpharm“ mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

4.4Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Patientengruppen

Schwangerschaft

Eine Therapie mit ACE-Hemmern wie Ramipril oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (AIIRAs) sollte während einer 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/AIIRAs sofort abgesetzt und, falls erforderlich, mit einer alternativen antihypertensiven Behandlung begonnen werden (siehe Abschnitt 4.3 und 4.6).

Patienten mit hohem Hypertonierisiko

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

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

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

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

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

Operationen

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

Patienten mit dem Risiko einer kardialen oder zerebralen Ischämie bei akuter Hypotonie

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

Primärer Hyperaldosteronismus

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

Ältere Patienten

Siehe Abschnitt 4.2.

Patienten mit Lebererkrankungen

Bei Patienten mit Lebererkrankungen können Elektrolytstörungen aufgrund einer Therapie mit Diuretika, wie Hydrochlorothiazid, zu einer hepatischen Enzephalopathie führen (siehe auch Abschnitt 4.3).

Kontrolle der Nierenfunktion

Die Nierenfunktion sollte vor und während der Behandlung überwacht und die Dosierung insbesondere in den ersten Behandlungswochen entsprechend eingestellt werden. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.2) bedürfen einer besonders engmaschigen Kontrolle. Insbesondere bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz oder nach Nierentransplantation oder mit renovaskulärer Erkrankung, einschließlich Patienten mit hämodynamisch relevanter einseitiger Nierenarterienstenose besteht das Risiko einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion (siehe auch Abschnitt 4.3).

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Störungen des Elektrolythaushalts

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

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

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

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

Hyperkaliämie

Bei einigen Patienten unter ACE-Hemmern, wie Ramipril/HCT „Interpharm“ 5 mg/25 mg-Tabletten wurde das Auftreten einer Hyperkaliämie beobachtet. Zu Patienten, bei denen das Risiko einer Hyperkaliämie besteht, gehören Patienten mit Niereninsuffizienz, Ältere (> 70 Jahre), Patienten mit nicht oder unzureichend behandeltem Diabetes mellitus oder Patienten, die Kaliumsalze, Kalium sparende Diuretika und andere Wirkstoffe, die das Serumkalium erhöhen, anwenden, ebenso Patienten mit Zuständen wie Dehydratation, akute Herzdekompensation oder metabolische Azidose. Wenn eine gleichzeitige Einnahme der oben genannten Substanzen angebracht ist, wird die regelmäßige Kontrolle des Serumkaliums empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Hepatische Enzephalopathie

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

Hyperkalzämie

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

Angioneurotische Ödeme

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

Bei Auftreten eines angioneurotischen Ödems ist die Behandlung mit Ramipril/HCT „Interpharm“ 5 mg/ 25 mg- Tabletten abzubrechen. Es ist sofort eine Notfallbehandlung einzuleiten. Der Patient ist mindestens 12 bis 24 Stunden zu beobachten und erst nach vollständigem Rückgang der Symptome zu entlassen. Bei Patienten unter ACE-Hemmern, wie Ramipril/HCT „Interpharm“ 5 mg/25 mg-Tabletten, wurde das Auftreten von intestinalen angioneurotischen Ödemen 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/HCT „Interpharm“ 5 mg/25 mg-Tabletten erwogen werden.

Neutropenie/Agranulozytose

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

Akute Myopie und akutes Engwinkelglaukom

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

Ethnische Unterschiede

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

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

Sportler

Hydrochlorothiazid kann bei Dopingtests zu einem positiven Analyseergebnis führen.

Metabolische und endokrine Effekte

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

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

Husten

Bei der Anwendung von ACE-Hemmern wurde über Husten berichtet. Typischerweise ist dieser Husten trocken, anhaltend und geht nach dem Absetzen der Behandlung zurück.

Durch ACE-Hemmer verursachter Husten sollte bei der Differentialdiagnose von Husten als eine Möglichkeit in Betracht gezogen werden.

Lactose

Ramipril/HCT „Interpharm“ 5 mg/25 mg-Tabletten enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollen dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Sonstiges

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

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

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

Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, 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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kontraindizierte Kombinationen

Extrakorporale Behandlungen, bei denen es zu einem Kontakt zwischen Blut und negativ geladenen Oberflächen kommt, wie Hämodialyse oder Hämofiltration mit bestimmten High-Flux-Membranen (z. B. Polyacrylnitrilmembranen) und LDL-Apherese mit Dextransulfat aufgrund eines erhöhten Risikos schwerer anaphylaktoider Reaktionen (siehe Abschnitt 4.3).

Wenn eine solche Behandlung erforderlich ist, sollte die Verwendung einer anderen Dialysemembran oder 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.
Antihypertensiva (z. B. Diuretika) und andere Blutdruck senkende Wirkstoffe (z. B. Nitrate, trizyklische Antidepressiva, Anästhetika, akute Alkoholaufnahme, Baclofen, Alfuzosin, Doxazosin, Prazosin, Tamsulosin, Terazosin): mögliche Verstärkung des Risikos eines Blutdruckabfalls (siehe Abschnitt 4.2 über Diuretika).
Vasopressorische Sympathomimetika und andere Wirkstoffe (Epinephrin), die die antihypertensive Wirkung von Ramipril schwächen können: Eine regelmäßige Kontrolle des Blutdrucks ist empfehlenswert. Weiters kann die Wirkung vasopressorischer Sympathomimetika durch Hydrochlorothiazid abgeschwächt werden.
Allopurinol, Immunsuppressiva, Kortikosteroide, Procainamid, Zytostatika und andere Substanzen, die das Blutbild verändern können: Erhöhte Wahrscheinlichkeit hämatologischer Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4).
Lithiumsalze: ACE-Hemmer können die Lithiumausscheidung vermindern, so dass die toxische Wirkung von Lithium zunehmen kann. Es ist eine regelmäßige Kontrolle des Lithiumserumspiegels erforderlich. Bei gleichzeitiger Anwendung von Thiaziddiuretika kann das Risiko einer Lithiumtoxizität erhöht und das unter ACE-Hemmern bereits erhöhte Risiko einer Lithiumtoxizität weiter gesteigert werden. Daher wird die Kombination Ramipril und Hydrochlorothiazid mit Lithium nicht empfohlen.
Antidiabetika, einschließlich Insulin: Es können hypoglykämische Reaktionen auftreten. Hydrochlorothiazid kann die Wirkung von Antidiabetika abschwächen. Dies verlangt eine besonders engmaschige Kontrolle der Blutzuckerwerte in der Anfangsphase der gleichzeitigen Gabe.
Nichtsteroidale Antiphlogistika und Acetylsalicylsäure: Einer Verminderung der antihypertensiven Wirkung von Ramipril/HCT „Interpharm“ 5 mg/25 mg-Tabletten ist zu erwarten. Außerdem kann die gleichzeitige Behandlung mit ACE-Hemmern und NSAIDs das Risiko einer Nierenfunktionsstörung und eines Anstiegs des Serum-Kaliumspiegels erhöhen.
Orale Antikoagulanzien: Die gerinnungshemmende Wirkung wird durch gleichzeitige Gabe von Hydrochlorothiazid möglicherweise abgeschwächt.
Kortikosteroide, ACTH, Amphotericin B, Carbenoxolon, große Lakritzmengen, Laxativa (bei längerer Anwendung) und andere Kaliuretika oder Wirkstoffe, die das Serumkalium senken: erhöhtes Risiko einer Hypokaliämie.
Digitalisglykoside, Wirkstoffe, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern, und Antiarrhythmika: Bei Störungen des Elektrolythaushalts (z. B. Hypokaliämie, Hypomagnesiämie) kann es zu einer Verstärkung der proarrhythmischen oder einer Abschwächung der antiarrhythmischen Effekte kommen.
Methyldopa: mögliche Hämolyse.
Colestyramin oder andere enteral verabreichte Ionenaustauscher: beeinträchtigte Resorption von Hydrochlorothiazid. Sulfonamiddiuretika sollten mindestens eine Stunde vor oder vier bis sechs Stunden nach diesen Arzneimitteln eingenommen werden.
Muskelrelaxantien vom Curaretyp: mögliche Verstärkung und Verlängerung der muskelentspannenden Wirkung.
Kalziumsalze und den Serumkalziumspiegel erhöhende Arzneimittel: Bei gleichzeitiger Gabe von Hydrochlorothiazid ist ein Anstieg der Serum-Kalziumkonzentration zu erwarten, weswegen eine engmaschige Kontrolle des Serumkalziums erforderlich ist.
Carbamazepin: Risiko einer Hyponatriämie aufgrund der verstärkenden Wirkung von Hydrochlorothiazid.
Iodhaltige Kontrastmittel: Im Falle einer durch Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, induzierten Dehydratation besteht ein erhöhtes Risiko einer akuten Nierenfunktionsstörung, insbesondere bei beträchtlichen Dosen iodhaltiger Kontrastmittel.
Penicillin: Hydrochlorothiazid wird über den distalen Nierentubulus ausgeschieden und vermindert so die Penicillinausscheidung.
Chinin: Hydrochlorothiazid vermindert die Chininausscheidung.
Heparin: Anstieg des Serum-Kaliumspiegels ist möglich.
Vildagliptin: Ein vermehrtes Auftreten von Angioödemen wurde bei Patienten, die ACE-Hemmer und Vildagliptin einnahmen, beobachtet.
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).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:
Ramipril/HCT „Interpharm“ 5 mg/25 mg-Tabletten wird während des ersten Schwangerschaftstrimenons nicht empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.4) und ist kontraindiziert während des zweiten und dritten Schwan-

gerschaftstrimenons (siehe auch 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, sollte vor einer geplanten Schwangerschaft auf eine alternative antihypersensitive Behandlung umgestellt werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft besitzt. Sobald eine Schwangerschaft diagnostiziert wurde, sollte 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-Rezeptorantagonisten (AII- RA) 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 Hypotonie, Oligurie und Hyperkaliämie überwacht werden (siehe auch Abschnitt 4.3 und 4.4).
Im Falle einer länger andauernden Hydrochlorothiazid-Exposition während des dritten Schwangerschaftstrimenons kann es zu einer fetoplazentaren Ischämie und dem Risiko einer Wachstumsverzögerung kommen. Außerdem wurde bei einer Exposition kurz vor der Geburt vereinzelt über Fälle von Hypoglykämie und Thrombozytopenie bei Neugeborenen berichtet. Hydrochlorothiazid kann das Plasmavolumen und den uteroplazentaren Blutfluss reduzieren.
Stillzeit:
Ramipril/HCT „Interpharm“ 5 mg/25 mg-Tabletten ist in der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Ramipril und Hydrochlorothiazid werden in solchen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden, dass bei Gabe von therapeutischen Dosen Ramipril und Hydrochlorothiazid eine Wirkung beim Stillkind wahrscheinlich ist. Da keine hinreichenden Daten über die Verwendung von Ramipril während der Stillzeit vorliegen, sind alternative Behandlungen mit etabliertem Sicherheitsprofil während der Stillzeit vorzuziehen, insbesondere beim Stillen von Neu- oder Frühgeborenen. Hydrochlorothiazid wird in die Muttermilch ausgeschieden. Die Anwendung von Thiaziden bei stillenden Müttern wurde mit einer Verminderung oder sogar einer Unterdrückung der Milchproduktion in Verbindung gebracht. Es kann zu einer Überempfindlichkeit gegenüber Sulfonamidderivaten, zu Hypokaliämie und Kernikterus kommen. Da die Anwendung beider Wirkstoffe bei Stillkindern zu schweren Nebenwirkungen führen kann, sollte entschieden werden, ob entweder das Stillen oder die Behandlung abgebrochen werden soll, wobei die Wichtigkeit dieser Behandlung für die Mutter zu beachten ist.

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

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 Fahrzeuges oder Bedienen von Maschinen) ein Risiko dar. Dies gilt insbesondere zu Beginn der Behandlung oder bei einem Wechsel des Präparates. Das Führen eines Fahrzeuges oder Bedienen von Maschinen ist mehrere Stunden nach der ersten Dosis und nach jeder Dosissteigerung nicht ratsam.

4.8 Nebenwirkungen

Im Sicherheitsprofil von Ramipril + Hydrochlorothiazid sind Nebenwirkungen aufgeführt, die in Verbindung mit Hypotonie und/oder Flüssigkeitsmangel aufgrund der verstärkten Diurese auftreten. Der Wirkstoff Ramipril kann persistierenden trockenen Husten verursachen, der Wirkstoff Hydrochlorothiazid beeinträchtigt unter Umständen den Metabolismus von Glucose, Lipiden und Harnsäure. Die beiden Wirkstoffe haben eine inverse Wirkung auf das Serumkalium. Zu schweren Nebenwirkungen gehören angioneurotische Ödeme oder anaphylaktische Reaktionen, Nieren- oder Leberschädigung, Pankreatitis, schwere Hautreaktionen und Neutropenie/Agranulozytose.
Die Häufigkeit von Nebenwirkungen wird durch folgende Begriffe beschrieben:

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten	(≥ 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.

	Häufig	***Gelegentlich***	***Sehr selten***	***Nicht bekannt***
Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems		Verringerte Leukozytenzahl, verringerte Erythrozytenzahl, ver-		Knochenmarksdepression, Neutropenie, einschl. Agra-

		ringerte Hämoglobinwerte, hämolytische Anämie, verringerte Thrombozytenzahl		nulozytose, Panzytopenie, Eosinophilie, Hämokonzentration bei Flüssigkeitsmangel
Erkrankungen des Immunsystems				Anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen auf Ramipril oder anaphylaktische Reaktionen auf Hydrochlorothiazid, Anstieg antinukleärer Antikörper
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Unzureichend eingestellter Diabetes mellitus, verminderte Glucosetoleranz, erhöhter Blutzuckerspiegel, erhöhter Harnsäurespiegel, Verschlimmerung von Gicht, erhöhte Blutcholesterin und/oder Triglyceridspiegel durch Hydrochlorothiazid	Anorexie, Appetitlosigkeit, Vermindertes Serumkalium, Durst durch Hydrochlorothiazid	Anstieg des Serumkaliums durch Ramipril	Vermindertes Serumnatrium, Glucosurie, metabolische Alkalose, Hypochlorämie, Hypomagnesiämie, Hyperkalzämie, Dehydratation durch Hydrochlorothiazid
Psychiatrische Erkrankungen		Depressive Verstimmung, Apathie, Angst, Nervosität, Schlafstörungen, einschl. Somnolenz		Verwirrtheit, Unruhe, Aufmerksamkeitsstörungen
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Schwindel	Vertigo, Parästhesien, Tremor, Gleichgewichtsstörungen, Brennen, Dysgeusie, Ageusie		Zerebrale Ischämie, einschl. ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacken, Beeinträchtigung psychomotorischer Fähigkeiten, Geruchsstörungen
Augenerkrankungen		Sehstörungen, wie verschwommenes Sehen, Konjunktivitis		Xanthopsie, verminderte Tränensekretion durch Hydrochlorothiazid, akutes Engwinkelglaukom durch Hydrochlorothiazid
Erkrankungen des Ohr und des Labyrinths		Tinnitus		Hörstörungen
Herzerkrankungen		Myokardischämie, einschl. Angina pectoris, Tachykardie, Arrhythmie, Palpitationen, periphere Ödeme		Myokardinfarkt
Gefäßerkrankungen		Hypotonie, orthostatischer Blutdruckabfall, Synkope, Flush		Thrombose in Verbindung mit schwerem Flüssigkeitsmangel, Gefäßstenose, Hypoperfusion, Raynaud-

				Syndrom, Vaskulitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Trockener Reizhusten, Bronchitis	Sinusitis, Dyspnoe, Schwellungen der Nasenschleimhaut		Bronchospasmus, einschl. Verschlechterung eines Asthma bronchiale. Allergische Alveolitis, nicht kardiogenes Lungenödem durch Hydrochlorothiazid
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Entzündungen des Magen-Darm-Trakts, Verdauungsstörungen, Bauchschmerzen, Dyspepsie, Gastritis, Übelkeit, Obstipation, Gingivitis durch Hydrochlorothiazid	Erbrechen, Stomatitis aphtosa, Glossitis, Diarrhö, Schmerzen im Oberbauch, Mundtrockenheit	Pankreatitis (Fälle mit Todesfolge unter ACE-Hemmer wurden in Ausnahmefällen berichtet), Anstieg der Pankreasenzyme, angioneurotische Ödeme des Dünndarms, Sialadenitis durch Hydrochlorothiazid
Leber- und Gallenerkrankungen		Cholestatische oder zytolytische Hepatitis (in Ausnahmefällen mit Todesfolge), Anstieg der Leberenzyme und/oder des konjugierten Bilirubins, Kalkulöse Cholezystitis durch Hydrochlorothiazid		Akutes Leberversagen, cholestatische Gelbsucht, Leberzellschäden
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Angioneurotische Ödeme: in Ausnahmefällen kann die Atemwegsobstruktion aufgrund der Angioödeme tödlich sein; psoriasiforme Dermatitis, Hyperhidrose, Exanthem, insbesondere makulopapulös, Pruritus, Alopezie		Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, Pemphigus, Verschlimmerung einer Psoriasis, exfoliative Dermatitis, Photosensibilität, Onycholyse, pemphigoides oder lichenoides, Exanthem oder Enanthem, Urtikaria, Systemischer Lupus erythematodes durch Hydrochlorothiazid
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Myalgie		Arthralgie, Muskelkrämpfe, Muskelschwäche, Steifheit der Skelettmuskulatur, Tetanie durch Hydrochlorothiazid
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Nierenfunktionsstörungen, einschl. akutes Nierenversagen, gesteigerte Diurese, Anstieg des Serumharnstoffs, Anstieg		Verschlechterung einer vorbestehenden Proteinurie, Interstitielle Nephritis durch Hydrochlorothiazid

		des Serumkreatinins		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Vorübergehende erektile Impotenz		Verminderte Libido, Gynäkomastie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Müdigkeit, Asthenie	Brustschmerzen, Fieber		

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
Zu Symptomen einer Überdosierung von ACE-Hemmern gehören übermäßige Dilatation peripherer Gefäße (mit ausgeprägter Hypotonie, Schock), Bradykardie, Elektrolytstörungen, Nierenversagen, Herzrhythmusstörungen, Bewusstseinsstörungen (einschließlich Koma), zerebrale Krampfanfälle, Paresen und paralytischer Ileus.
Bei prädisponierten Patienten (z. B. bei Prostatahyperplasie) kann eine Hydrochlorothiazid-Überdosis eine akute Harnretention induzieren.
Der Patient muss engmaschig überwacht werden. Die Therapie ist symptomatisch und unterstützend. Zu hilfreichen Maßnahmen gehören eine primäre Detoxifikation (Magenspülung, Gabe eines Adsorptionsmittels) und Maßnahmen zur Wiederherstellung des hämodynamischen Gleichgewichts, wie die Gabe von alpha1-adrenergen Agonisten oder Angiotensin II (Angiotensinamid).
Ramiprilat, der aktive Metabolit von Ramipril, wird durch Hämodialyse aus dem allgemeinen Blutkreislauf nur schlecht entfernt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften
Pharmakotherapeutische Gruppe: ACE-Hemmer, Kombinationen.
ATC-Code: C09BA05.
Ramipril/HCT „Interpharm“ ist eine Kombination des ACE-Hemmers Ramipril und des Diuretikums Hydrochlorothiazid. Daher ist Ramipril/HCT „Interpharm“ sowohl antihypertensiv als auch diuretisch wirksam. Die blutdrucksenkenden Eigenschaften der beiden Substanzen ergänzen sich.
Ramipril
Ramipril wird durch hepatische Esterasen in seinen aktiven Metaboliten Ramiprilat, einem Hemmer des Angiotensin-Konversions-Enzyms, umgewandelt.
Diese Hemmung führt zur einer Verminderung der Bildung von Angiotensin II aus der inaktiven Vorstufe Angiotensin I sowie zur Hemmung des Bradykininabbaus. Dadurch kommt es zu einer Vasodilatation und somit zur Senkung des Gefäßwiderstandes.
Da das Konversionsenzym auch den Abbau von Bradykinin katalysiert, resultiert aus der Hemmung dieses Enzyms eine Aktivierung des Kallikrein-Kinin-Systems sowohl hinsichtlich der Wirkung zirkulierender als auch lokaler Kinine und konsekutiv eine Aktivierung des Prostaglandin-Systems. Es ist anzunehmen, dass dieser Mechanismus an der blutdrucksenkenden Wirkung beteiligt ist.
Wirkungseintritt: nach ca. 1,5 h.
Wirkungsmaximum: nach ca. 5 – 9 h.
Wirkungsdauer: ca. 24 h.
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 pharmakodynami-

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

Hydrochlorothiazid

Thiazide wirken direkt an den Nieren, indem sie die Natriumchlorid- und die damit verbundene Wasserausscheidung vermehren. Ihr klinisch relevanter Hauptangriffspunkt ist der frühdistale Tubulus.
Als Mechanismen der antihypertensiven Wirkung werden ein veränderter Natriumhaushalt, eine Reduktion des extrazellulären Wasser- und Plasmavolumens, eine Änderung des renalen Gefäßwiderstandes sowie eine reduzierte Ansprechbarkeit auf Norepinephrin und Angiotensin II diskutiert.
Wirkungseintritt: nach ca. 2 h
Wirkungsmaximum: nach. ca. 3 – 6 h
Wirkungsdauer: ca. 6 – 12 h

Kinder und Jugendliche

In einer randomisierten, doppelblinden, plazebo-kontrollierten Studie, in die 244 pädiatrische Patienten mit Hypertonie (73% primäre Hypertonie) im Alter von 6 bis 16 Jahren eingeschlossen waren, erhielten die Patienten eine niedrige, eine mittlere oder eine hohe Dosis Ramipril, um Plasmakonzentrationen von Ramiprilat zu erreichen, die dem Dosisbereich bei Erwachsenen von 1.25 mg, 5 mg und 20 mg auf Basis des Körpergewichtes entsprachen.
Nach 4 Wochen war Ramipril unwirksam bezüglich des Endpunktes der Senkung des systolischen Blutdrucks; es wurde aber der diastolischen Blutdruck in der Gruppe mit der höchsten Dosierung gesenkt. Sowohl mittlere als auch hohe Dosierungen von Ramipril zeigten eine signifikante Senkung von systolischem und diastolischem Blutdruck bei Kindern mit bestätigter Hypertonie.
Dieser Effekt wurde in einer 4-wöchigen randomisierten, doppelblinden Dosiseskalationsstudie (mit Absetzen der Medikation) bei 218 pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis 16 Jahren (75% primäre Hypertonie) nicht beobachtet. In dieser zeigten sowohl diastolischer als auch systolischer Blutdruck einen mäßigen Reboundeffekt, aber keine statistisch signifikante Rückkehr zum Ausgangswert in allen drei geprüften Dosierungen und zwar in der niedrige Dosierung 0.625 mg bis 2.5 mg Ramipril, in der mittleren Dosierung 2.5 mg bis 10 mg Ramipril oder der hohen Dosierung 5 mg bis 20 mg Ramipril basierend auf dem Körpergewicht. Ramipril hatte keine lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung bei den in die Studie aufgenommenen Kindern und Jugendlichen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ramipril

Resorption:

Die Resorption von Ramipril nach oraler Gabe erfolgt schnell und wird durch gleichzeitig aufgenommene Nahrung kaum beeinflusst.

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 (siehe Abschnitt 4.2).

Elimination:

Nach oraler Gabe radioaktiv-markierten Ramiprils wurden etwa 39% der Radioaktivität mit den Fäces und etwa 60% mit dem Urin ausgeschieden. Sowohl nach der intravenösen Gabe von Ramipril als auch Ramiprilat werden etwa 50 bzw. 30% nicht-renal ausgeschieden.
Bei Patienten mit Gallengangsdrainage wurden innerhalb von 24 Stunden nach oraler Einnahme von 5 mg Ramipril ungefähr gleiche Dosisanteile im Urin in der Gallenflüssigkeit wiedergefunden.

Stillzeit:

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

Hydrochlorothiazid

Absorption:

Hydrochlorothiazid wird nach oraler Gabe zu 60 – 75% resorbiert.
Distribution:
Die Plasmaproteinbindung von Hydrochlorothiazid beträgt ca. 60%; das scheinbare Verteilungsvolumen ca. 0,8 l/kg
Metabolismus:
Hydrochlorothiazid wird nicht metabolisiert.
Exkretion:
Hydrochlorothiazid wird nahezu vollständig unverändert renal ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 2,5 bis 6 Stunden.
Bei Niereninsuffizienz treten eine Abnahme der Ausscheidung und eine Verlängerung der Halbwertszeit ein.
Bei Leberzirrhose zeigte sich keine relevante Veränderung der Pharmakokinetik von Hydrochlorothiazid.
Ramipril und Hydrochlorothiazid
Die gemeinsame Verabreichung von Ramipril und Hydrochlorothiazid beeinflusst die Bioverfügbarkeit nicht. Die Kombinationstablette ist als bioäquivalent zu den jeweiligen Einzelsubstanzen zu betrachten.
Kinder und Jugendliche
Das pharmakokinetische Profil von Ramipril wurde an 30 pädiatrischen Patienten mit Hypertonie im Alter von 2 bis 16 Jahren und mit einem von Körpergewicht ≥10 kg geprüft. Nach Dosierungen von 0.05 bis 0.2 mg/kg KG wurde Ramipril weitgehend zu Ramiprilat metabolisiert. Maximale Ramiprilat-Plasmaspiegel wurden innerhalb von 2 bis 3 Stunden gemessen.
Die Ramiprilat-Ausscheidung korrelierte sowohl stark mit dem Logarithmus des Körpergewichtes ($p<0.01$), als auch mit der Dosierung ($p<0.001$). Die Clearance und das Verteilungsvolumen stiegen mit dem Alter der Kinder in jeder Dosisgruppe an.
Die Dosierung von 0.05 mg/kg KG bei Kindern führte zu vergleichbarer Wirkstoffbelastung wie 5 mg Ramipril bei Erwachsenen. Die Dosierung von 0.2 mg/kg KG bei Kindern führte zu einer höheren Wirkstoffbelastung als die für die empfohlene Tagesmaximaldosis von 10 mg für Erwachsene.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit
Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Gentoxizität, und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.
Bei sehr jungen Ratten, die eine Einzeldosis Ramipril erhielten, wurde irreversible Nierenschädigung beobachtet.
Bei Tierversuchen haben ACE-Hemmer negative Auswirkungen auf die späte fötale Entwicklung, die zum Fetaltod und kongenitalen Folgen, insbesondere in Bezug auf den Schädel, führen können. Es wurde auch über Fetotoxizität, intrauterine Wachstumsstörungen und Ductus arteriosus apertus berichtet. Diese Entwicklungsanomalien werden teilweise auf die direkte Wirkung von ACE-Hemmern auf das fötale Renin-Angiotensin-System und teilweise auf die Ischämie, verursacht durch mütterliche Hypotonie, und Verschlechterungen im fetoplazentären Blutfluss und in der Sauerstoff/Nährstoff-Versorgung des Fetus zurückgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile
Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat
Hypromellose
mikrokristalline Cellulose
vorverkleisterte Stärke und
Natriumstearylfumarat

6.2 Inkompatibilitäten
Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit
18 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung
Nicht über 25°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses
Alu/Alu Blisterpackung mit 10, 28 und 30 Stück.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung
Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung
Kwizda Pharma GmbH
Effingergasse 21
1160 Wien

8. Zulassungsnummer

1–25120

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

27. Oktober 2003 / 10. März 2010

10. Stand der Information

Juni 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.