Ramipril/HCT 1A Pharma 2,5 mg/ 12,5 mg-Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Tablette enthält 2,5 mg Ramipril und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette.

Ramipril/HCT 1A Pharma 2,5 mg/12,5 mg-Tabletten:

Weiße, längliche Tabletten mit einer Bruchrille auf beiden Seiten und dem Prägedruck „R15“ auf einer Seite. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Ramipril/HCT 1A Pharma 5 mg/25 mg-Tabletten:

Weiße, längliche Tabletten mit einer Bruchrille auf beiden Seiten und dem Prägedruck „R30“ 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

Erwachsene

Die fixe Kombination mit Ramipril und Hydrochlorothiazid sollte erst nach vorangegangener Therapie mit der freien Kombination angewendet werden, falls die Erhaltungsdosen der Einzelwirkstoffe denen der fixen Kombination entsprechen und damit eine Normalisierung des Blutdrucks bewirkt werden kann.
Die übliche Dosierung beträgt 1 Tablette Ramipril/HCT 1A Pharma 2,5 mg/12,5 mg bzw. ½ Tablette Ramipril/HCT 1A Pharma 5 mg/25 mg täglich.
Falls der Blutdruck auf die Kombination in dieser Dosierung unzureichend anspricht, kann die Dosierung im Abstand von mindestens drei Wochen erhöht werden. Die maximale Dosis von 2 Tabletten Ramipril/HCT 1A Pharma 2,5 mg/12,5 mg bzw. 1 Tablette Ramipril/HCT 1A Pharma 5 mg/25 mg pro Tag darf jedoch nicht überschritten werden.

Art der Anwendung

Die Tabletten sollten morgens unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit eingenommen werden.

Dauer der Anwendung:

Die Dauer der Anwendung bestimmt der behandelnde Arzt.

Dosierung bei Patienten, die mit einem Diuretikum vorbehandelt wurden

Bei Patienten unter Diuretika ist Vorsicht geboten, da es zu Beginn der Therapie zu einer Hypotonie kommen kann.
In Abhängigkeit von der Wirkungsdauer des verabreichten Diuretikums sollte dieses zumindest 2 – 3 Tage vor Beginn der Behandlung mit Ramipril/HCT 1A Pharma abgesetzt oder zumindest in seiner Dosierung reduziert 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 nicht mehr als 2,5 mg Ramipril/12,5 mg Hydrochlorothiazid pro Tag umzustellen.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Es wird empfohlen, zu Beginn der Behandlung die Nierenfunktion zu kontrollieren.
Wegen des Bestandteils Hydrochlorothiazid ist Ramipril/HCT 1A Pharma bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist möglicherweise eine niedrigere Dosis Ramipril/HCT 1A Pharma angebracht. Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 60 ml/min sollten 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 1A Pharma nur unter strenger medizinischer Überwachung eingeleitet werden, die höchste Tagesdosis beträgt 2,5 mg Ramipril und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Ramipril/HCT 1A Pharma ist bei schwerer Leberinsuffizienz kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Ältere Patienten

Es wird empfohlen, zu Beginn der Behandlung die Nierenfunktion zu kontrollieren. 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.

Pädiatrische Patienten

Ramipril/HCT 1A Pharma wird für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren aufgrund nicht ausreichender Daten zur Unbedenklichkeit kontraindiziert.

4.3 Gegenanzeigen

– Überempfindlichkeit gegen Ramipril, andere ACE-Hemmer, Hydrochlorothiazid, andere Thiazide oder andere Sulfonamidderivate 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)
– stark eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatininclearance < 30 ml/min) oder Anurie
– stark eingeschränkte Leberfunktion und/oder Cholestase, hepatische Enzephalopathie
– hämodynamisch relevante Zustände:
• Signifikante beidseitige Nierenarterienstenose oder einseitige Nierenarterienstenose bei nur einer funktionsfähigen Niere
• Aorten- oder Mitralklappenstenose,
• obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie
– Zustand nach Nierentransplantation
– Hypovolämie
– unbehandelte, dekompensierte Herzinsuffizienz
– klinisch relevante Elektrolytstörungen wie Hypokaliämie, Hyponatriämie, die sich im Lauf der Therapie verschlechtern können
– primärer Hyperaldosteronismus
– Die gleichzeitige Anwendung von Ramipril/HCT 1A Pharma mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR<60ml/min/1,73m^2) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).
– Kinder und Jugendliche (da noch keine Therapieerfahrungen vorliegen)
– zweites und drittes Trimester der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.4 und 4.6)
– Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Patientengruppen

Schwangerschaft

Die Behandlung mit einem ACE-Hemmer, wie Ramipril, oder einem Angiotensin-II-Rezeptor- Antagonisten (AIIRA) sollte nicht während einer Schwangerschaft begonnen werden. Sofern die Fortsetzung der Behandlung mit einem ACE-Hemmer 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 einem ACE-Hemmer/AIIRA sofort abgesetzt und falls erforderlich mit einer Alternativbehandlung begonnen werden (siehe auch Abschnitt 4.3 und 4.6).

Patienten mit hohem Hypotonie-Risiko

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 1. Mal oder erstmals gleichzeitig mit einem Diuretikum verabreicht wird oder bei der 1. 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 2. 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 Dehydratation, Hypovolämie oder einen Salzmangel auszugleichen (bei Patienten mit Herzinsuffizienz sind diese Maßnahmen jedoch sorgfältig gegenüber dem Risiko einer Volumenüberlastung abzuwägen).

Chirurgie/Anästhesie

Bei Patienten mit einem größeren operativen Eingriff oder während einer Anästhesie mit Substanzen, die Hypotonie auslösen, kann Ramipril möglicherweise die Angiotensin-II Bildung hemmen als sekundäre Reaktion auf die kompensierende Reninfreisetzung. Eine durch diesen Mechanismus ausgelöste Hypotonie kann

durch Volumensubstitution korrigiert werden. Es wird empfohlen, die Behandlung mit ACE-Hemmern wie Ramipril möglichst 1 Tag vor einer Operation abzusetzen.

Symptomatische Hypotonie

Eine symptomatische Hypotonie wurde bei Patienten mit unkomplizierter Hypertonie selten beobachtet. Bei hypertensiven Patienten ist die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Blutdruckabfalls unter Behandlung mit ACE Hemmern höher bei Volumenverlust (z.B. durch Diuretika-Therapie, salzarme Diät, Dialyse, Diarrhö oder Erbrechen) oder bei schwerer Renin-bedingter Hypertonie (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8). Bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine symptomatische Hypotonie muss der Therapiebeginn sowie die Dosisanpassung engmaschig überwacht werden. Dies trifft auch zu für Patienten mit ischämischer Herz- oder zerebrovaskulärer Erkrankung, bei denen ein ausgeprägter Blutdruckabfall in einem Myokardinfarkt oder einem zerebrovaskulären Insult resultieren könnte. Im Falle eines Blutdruckabfalls muss der Patient in Rückenlage gebracht werden und, wenn notwendig, eine intravenöse Volumensubstitution mit Kochsalzlösung erhalten. Eine vorübergehende hypotensive Reaktion stellt keine Kontraindikation für eine weitere Anwendung dar, die üblicherweise ohne Schwierigkeiten fortgeführt werden kann, nachdem sich der Blutdruck durch die Volumensubstitution normalisiert hat.

Patienten mit Herzinsuffizienz

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit oder ohne begleitende Niereninsuffizienz wurde symptomatische Hypotonie beobachtet. Diese kann insbesondere bei Patienten mit schwererer Herzinsuffizienz, die sich durch die Anwendung hoher Dosen von Schleifendiuretika, Hyponatriämie oder funktionelle Nierenfunktionseinschränkung äußert, auftreten. Deshalb sollte bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (Klasse IV) die Behandlung unter engmaschiger medizinischer Überwachung und mit geringer Anfangsdosis begonnen werden.

Bei einigen Herzinsuffizienz-Patienten mit normalem oder niedrigem Blutdruck kann durch Ramipril eine zusätzliche Senkung des systemischen Blutdrucks erfolgen. Dies ist eine zu erwartende Wirkung und üblicherweise kein Grund für ein Absetzen der Therapie. Erst bei symptomatischer Hypotonie kann eine Dosisreduktion oder ein Beenden der Therapie mit Ramipril erforderlich werden. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz muss die Nierenfunktion überwacht werden.

Aorten- oder Mitralklappenstenose / hypertrophe Kardiomyopathie

Wie bei anderen ACE-Hemmern muss Ramipril bei Patienten mit Mitralklappenstenose und einer Ausflussbehinderung des linken Ventrikels wie Aortenstenose oder hypertrophe Kardiomyopathie vorsichtig angewendet werden. Bei hämodynamisch relevanten Fällen darf die fixe Kombination nicht angewendet werden.

Ältere Patienten

Die Ermittlung der Nierenfunktion zu Beginn der Behandlung mit ACE-Hemmern wird für ältere Patienten empfohlen, da einige ältere Patienten besonders stark auf ACE-Hemmer ansprechen.

Eingeschränkte Leberfunktion / Leberinsuffizienz

Thiazide müssen bei Patienten mit herabgesetzter Leberfunktion oder fortschreitenden Leberfunktionsstörungen mit Vorsicht angewendet werden, da geringfügige Schwankungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt ein hepatisches Koma auslösen können (siehe Abschnitt 4.3).

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.

ACE-Hemmer wurden sehr selten mit einem Syndrom in Verbindung gebracht, das mit cholestatischem Ikterus oder einer Hepatitis beginnt und bis zu einer fulminanten hepatischen Nekrose und (manchmal) Tod fortschreitet. Der diesem Syndrom zugrunde liegende Mechanismus ist nicht geklärt. Entwickeln Patienten unter ACE-Hemmer Ikterus oder eine ausgeprägte Erhöhung der Leberenzyme, muss Ramipril abgesetzt und geeignete medizinische Folgemaßnahmen eingeleitet werden.

Überwachung der Nierenfunktion

Die Nierenfunktion sollte vor und während der Behandlung sorgfältig überwacht, und die Dosierung besonders zu Beginn der Behandlung angepasst werden. Eine besonders sorgfältige Überwachung ist vor allem bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2). Es besteht ein Risiko der Schädigung der Nierenfunktion, besonders bei Patienten mit Herzinsuffizienz, nach einer Nierentransplantation oder nach renovaskulären Erkrankungen, inklusive Patienten mit hämodynamisch relevanter unilateraler Arterienstenose (siehe Abschnitt 4.3).

Eingeschränkte Nierenfunktion/Nierenarterienstenose

Ramipril/Hydrochlorothiazid muss bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit Vorsicht angewendet werden. Eine regelmäßige Überwachung von Kalium-, Kreatinin und Harnsäurespiegel wird empfohlen. (siehe Abschnitt 4.2.). Bei Patienten mit Herzinsuffizienz kann eine nach Beginn der ACE-Hemmer-Therapie auftretende Hypotonie zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion führen. Es wurde in dieser Situation über akutes, normalerweise reversibles, Nierenversagen berichtet.

Wird eine Nierenarterienstenose vermutet, sollte vor Beginn der Behandlung eine Renographie durchgeführt werden. Bei einigen Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder mit einer Arterienstenose bei Einzelniere, die mit ACE-Hemmern behandelt wurden, wurden Anstiege des Blutharnstoffs und des Serumkreatinins gesehen (siehe Abschnitt 4.3), Das kommt bei Patienten mit Niereninsuffizienz eher vor.

Bei gleichzeitigem Vorliegen einer renovaskulären Hypertonie besteht ein erhöhtes Risiko einer schweren Hypotonie und Niereninsuffizienz. Bei diesen Patienten muss die Behandlung unter engmaschiger medizinischer Überwachung mit niedrigen Dosen und vorsichtiger Dosistitration begonnen werden. Da die Behandlung mit Diuretika zum oben Beschriebenen beiträgt, müssen diese abgesetzt werden und die Nierenfunktion während der ersten Wochen der Ramipril-Therapie überwacht werden.
Bei einigen Patienten ohne ersichtliche vorbestehende Nierengefäßerkrankung kam es zu einem Anstieg des Blutharnstoffs und Serumkreatinins, die üblicherweise schwach ausgeprägt und vorübergehend waren, besonders wenn Ramipril gemeinsam mit einem Diuretikum verabreicht wurde. Normalerweise tritt dies eher bei Patienten mit bereits bestehender Nierenschädigung auf. Es kann eine Dosisreduktion und/oder ein Absetzen des Diuretikums und/oder von Ramipril erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2)
Thiazide können bei Patienten mit Nierenerkrankungen eine Urämie verursachen. Bei Patienten mit herabgesetzter Nierenfunktion können kumulative Effekte von Arzneimitteln auftreten. Wenn sich eine Niereninsuffizienz entwickelt, die durch einen Anstieg von Stickstoff, der nicht aus Proteinen stammt, charakterisiert ist, ist eine sorgfältige Evaluierung nötig und das Absetzen des Diuretikums zu erwägen (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit Nierentransplantation

Da keine Erfahrungen mit Ramipril bei Patienten mit Zustand nach Nierentransplantation vorliegen, wird die Verabreichung von Ramipril bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Elektrolyt-Ungleichgewicht

Wie bei allen mit Diuretika behandelten Patienten muss eine regelmäßige Bestimmung der Serumelektrolyte in geeigneten Intervallen durchgeführt werden. ACE-Hemmer können ein Ungleichgewicht im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt verursachen (Hypokaliämie, Hyponatriämie und hypochlorämische Alkalose). Warnsignale eines Flüssigkeits- und Elektrolyt-Ungleichgewichtes sind Mundtrockenheit, Durst, Schwäche, Lethargie, Benommenheit, Unruhe, Myalgie oder Muskelkrämpfe, Muskelermüdung, Hypotonie, Oligurie, Tachykardie und gastrointestinale Störungen wie Übelkeit und Erbrechen. Obwohl sich infolge der Anwendung von Thiazid-Diuretika eine Hypokaliämie entwickeln kann, kann die gleichzeitige Anwendung von Ramipril die Diuretika-induzierte Hypokaliämie reduzieren. Die Möglichkeit einer Hypokaliämie ist am größten bei Patienten mit Leberzirrhose, bei Patienten mit einer schnellen Diurese, bei Patienten mit einer inadäquaten oralen Elektrolytzufuhr und bei Patienten, die gleichzeitig mit Kortikosteroiden oder ACTH behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.5).
Bei einigen Patienten unter ACE-Hemmer-Behandlung wurde ein Anstieg des Serumkaliums beobachtet. Das Risiko für eine Hyperkaliämie ist erhöht bei Patienten mit Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, ältere Patienten (>70 Jahre), gleichzeitige Anwendung von kaliumsparenden Diuretika, Kaliumsubstitution oder kaliumhaltigen Salzsubstituten oder die Anwendung anderer Arzneimittel, die mit einem Anstieg des Serum-Kaliums verbunden sind (z.B. Heparin) oder bei Dehydratation, akute Herzdekompensation und Metabolischer Azidose. Falls die gleichzeitige Anwendung der o.g. Substanzen erforderlich ist, muss der Kaliumspiegel regelmäßig kontrolliert werden. Die erste Bestimmung der Kalium- Plasmaspiegel sollte innerhalb der ersten Behandlungswoche durchgeführt werden. Werden niedrige Kalium-Spiegel festgestellt, ist eine Korrektur der Dosis erforderlich. Untersuchungen sollten bei Älteren Patienten und Patienten mit Zirrhose öfter durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.5).
Bei ödematösen Patienten kann es bei heißem Wetter zu einer Hyponatriämie kommen. Eine Verminderung der Natriumspiegel kann zu Beginn der Behandlung asymptomatisch verlaufen, regelmäßige Untersuchungen sind daher notwendig.
Der Chloridmangel ist im Allgemeinen leicht und erfordert keine Behandlung. Thiazide können die Kalziumausscheidung im Urin reduzieren und auch, wenn keine Störungen des Kalziumstoffwechsels bekannt sind, zu einem leichten vorübergehenden Anstieg der Serumkalzium-Spiegel führen. Eine ausgeprägte Hyperkalziämie kann ein Anzeichen für einen versteckten Hyperparathyreoidismus sein. Thiazide müssen vor der Durchführung eines Funktionstests der Nebenschilddrüsen abgesetzt werden. Thiazide führten zu einem Anstieg der renalen Magnesiumausscheidung, woraus eine Hypomagnesiämie resultieren kann.

Primärer Aldosteronismus (Conn Syndrom)

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

Hypersensibilität/Angioödem

Es wurde bei Patienten unter Behandlung mit ACE-Hemmern einschließlich Ramipril gelegentlich über Angioödeme von Gesicht, Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder Larynx berichtet, die jederzeit während der Therapie auftreten können (siehe Abschnitt 4.8.). In diesen Fällen muss Ramipril umgehend abgesetzt, eine angemessene Behandlung eingeleitet und der Patient mindestens 12 bis 24 Stunden ärztlich überwacht werden, um ein komplettes Auflösen der Symptome vor Entlassung des Patienten sicherzustellen. Auch in den Fällen, die nur eine Zungenschwellung ohne Atembehinderung aufweisen, kann möglicherweise eine längere Beobachtung der Patienten notwendig sein, da eine Antihistaminika- und Kortikoidbehandlung nicht ausreichen könnte. Sehr selten wurde über Todesfälle durch Angioödeme bei Larynx- oder Zungenödem berichtet.
Bei Patienten mit Zungen-, Glottis- oder Larynxödem besteht eine Wahrscheinlichkeit für eine Atemwegsob-

struktion, insbesondere bei Atemwegsoperationen in der Anamnese. In diesen Fällen muss unmittelbar eine Notfalltherapie eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.9), die die Gabe von Adrenalin und/oder Freilegung der Atemwege einschließen kann. Der Patient muss bis zur vollständigen und anhaltenden Symptombeseitigung unter strenger medizinischer Überwachung bleiben. Patienten mit nicht durch ACE-Hemmer induziertem Angioödem in der Anamnese können unter einer ACE-Hemmer-Behandlung einem erhöhten Risiko für ein Angioödem unterliegen (siehe Abschnitt 4.3).
Bei Patienten unter ACE-Hemmer-Behandlung wurde über intestinale Angioödeme berichtet. (siehe Abschnitt 4.8) Diese Patienten präsentierten sich mit Bauchschmerzen (mit oder ohne Übelkeit oder Erbrechen); in einigen Fällen gab es kein Angioödem des Gesichts in der Anamnese und die C1-Esterase-Spiegel waren normal. Das Angioödem wurde durch Verfahre wie Computertomographie oder Ultraschall des Abdomens oder bei Operationen diagnostiziert. Die Symptome verschwanden nach Absetzen des ACE-Hemmers. Intestinale Angioödeme sollten bei Patienten unter ACE-Hemmern, die sich mit Abdominalschmerzen präsentieren, in die Differentialdiagnose mit einbezogen werden.

Anaphylaktoide Reaktionen bei Hämodialysepatienten

Es wurde über anaphylaktoide Reaktionen bei Patienten berichtet, die mit High-Flux-Membranen (z.B. AN 69) dialysiert wurden und gleichzeitig mit einem ACE-Hemmer behandelt wurden. Bei diesen Patienten sollte die Verwendung einer anderen Dialysemembran oder eines anderen Antihypertensivums erwogen werden.

Anaphylaktoide Reaktionen während einer Low-density-Lipoprotein-(LDL)-Apherese

Selten wurden bei Patienten unter ACE-Hemmer-Behandlung während einer LDL-Apherese mit Dextransulfat lebensgefährliche anaphylaktoide Reaktionen beobachtet. Diese Reaktionen können vermieden werden durch zeitweises Absetzen der ACE-Hemmer vor jeder Apherese.

Desensibilisierung

Die Wahrscheinlichkeit und Schwere einer anaphylaktischen Reaktion auf Insektengift und andere Allergene ist bei Behandlung mit ACE-Hemmern erhöht. Patienten unter ACE-Hemmer-Behandlung zeigten während einer Desensibilisierungstherapie (z.B. Insektengift) anhaltende anaphylaktoide Reaktionen
Vor einer Desensibilisierungstherapie soll ein vorübergehendes Absetzten von Ramipril/HCT 1A Pharma in Betracht gezogen werden

Neutropenie/Agranulozytose

Über Neutropenie/Agranulozytose, Thrombozytopenie und Anämie wurde bei Patienten unter ACE-Hemmer-Behandlung berichtet. Es wurde auch von Knochenmarksdepression berichtet. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und ohne weitere komplizierende Faktoren tritt selten Neutropenie auf. Neutropenie und Agranulozytose sind nach Absetzen der ACE-Hemmer-Behandlung reversibel. Ramipril muss bei Patienten mit kollagenen Gefäßerkrankungen (z.B: Lupus erythematodes oder Sklerodermie), unter Behandlung mit Immunsuppressiva, Allopurinol oder Procainamid oder anderen Medikamenten, die zu Veränderungen des Blutbilds führen können oder bei gleichzeitigem Vorliegen mehrere dieser Risikofaktoren - insbesondere bei vorbestehender Niereninsuffizienz - mit äußerster Vorsicht angewendet werden. Bei einigen dieser Patienten traten schwerwiegende Infektionen auf, die in wenigen Fällen durch intensive antibiotische Therapie nicht zu behandeln waren. Das weiße Blutbild sollte regelmäßig bei allen Patienten (insbesondere in der Anfangsphase der Behandlung) und häufiger bei diesen Risikopatienten kontrolliert werden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8). Die Patienten müssen angehalten werden, jedes Zeichen einer Infektion dem Arzt zu melden. Die fixe Dosiskombination von Ramipril und Hydrochlorothiazid muss abgesetzt werden, wenn eine Neutropenie (Neutrophile unter 1.000/mm^3) festgestellt oder vermutet wird.

Akute Myopie und sekundäres Engwinkelglaukom

Hydrochlorothiazid, ein Sulfonamid, kann idiosynkratische Reaktionen verursachen, und somit eine akute vorübergehende Myopie und ein akutes Engwinkelglaukom auslösen. Symptome beinhalten eine plötzliche Verminderung der Sehschärfe oder Schmerzen der Augen, die meist innerhalb von Stunden bis hin zu Wochen nach Beginn der Behandlung auftreten. Ein unbehandeltes Engwinkelglaukom kann zu Blindheit führen. Die Behandlung mit Hydrochlorothiazid soll umgehend abgebrochen werden. Eine rasche chirurgische Behandlung sollte in Erwägung gezogen werden wenn der Augendruck weiterhin unkontrolliert bleibt. Risikofaktoren für die Entwicklung eines akuten Engwinkelglaukoms sind eine Sulfonamid oder Penicillin-Allergie in der Vorgeschichte.

Ethnische Zugehörigkeit

ACE-Hemmer verursachen bei der Bevölkerung mit schwarzer Hautfarbe eine höhere Rate von Angioödemen als bei Patienten ohne schwarze Hautfarbe. Wie andere ACE-Hemmer zeigt Ramipril bei der Bevölkerung mit schwarzer Hautfarbe möglicherweise eine schlechtere blutdrucksenkende Wirkung als bei Patienten ohne schwarze Hautfarbe. Dies kann möglicherweise an der höheren Prävalenz eines niedrigen Renin-Status bei der Bevölkerung mit schwarzer Hautfarbe mit Hypertonie liegen.

Metabolische und endokrine Wirkungen

Eine Therapie mit Thiaziden kann die Glucosetoleranz herabsetzen. Es können bei Diabetes Dosisanpassungen von Insulin oder oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln nötig sein. Ein latenter Diabetes mellitus kann während einer Therapie mit Thiaziden manifest werden. Bei diabetischen Patienten unter Behandlung mit oralen Antidiabetika oder Insulin muss während des ersten Behandlungsmonats mit einem ACE-Hemmer eine engmaschige Blutzuckerkontrolle erfolgen (siehe Abschnitt 4.5).

Anstiege von Cholesterin und Triglyceridspiegel wurden mit einer Thiazid-Diuretikatherapie in Zusammenhang gebracht. Bei einigen mit Thiazid-Diuretika behandelten Patienten kann einer Hyperurikämie auftreten oder sich eine manifeste Gicht entwickeln.

Husten

Im Zusammenhang mit der Anwendung von ACE-Hemmern wurde über Husten berichtet. Es handelt sich charakteristischerweise um nicht-produktiven, persistierenden Husten, der nach Absetzen der Therapie reversibel ist. Bei der Differentialdiagnose von Husten muss ACE-Hemmer-induzierter Husten berücksichtigt werden.

Andere

Bei Patienten mit oder ohne allergischem oder Bronchialasthma in der Anamnese können Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten. Es wurde über die Möglichkeit einer Verschlechterung oder Auslösung eines systemischen Lupus erythematodes berichtet.

In folgenden Fällen darf die feste Kombination von Ramipril und Hydrochlorothiazid ausschließlich nach äußerst sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung und unter regelmäßiger Überwachung von repräsentativen, klinischen Parametern und Laborwerten eingesetzt werden:

- gestörte Immunreaktion oder Kollagenosen (z.B. Lupus erythematodes, Sklerodermie)
- gleichzeitige systemische Behandlung mit Arzneimitteln zur Immunsuppression (z.B. Kortikoide, Zytostatika, Antimetaboliten), Allopurinol, Procainamid oder Lithium
- Gicht.

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Systems (RAAS)

Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und die Abnahmen 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.

Kaliumsubstitution, kaliumsparende Diuretika oder kaliumhaltige Salze

Obwohl bei klinischen Studien mit ACE-Hemmern das Serumkalium üblicherweise innerhalb der normalen Bereiche lag, kam es bei einigen Patienten zu Hyperkaliämie. Zu den Risikofaktoren eine Hyperkaliämie zu entwickeln gehören Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus und die gleichzeitige Anwendung kaliumsparender Diuretika (z.B. Spironolacton, Triamteren oder Amilorid), Kaliumsubstitution oder kaliumhaltigen Salzsubstitute. Die Anwendung von Kaliumsubstitution, kaliumsparenden Diuretika oder kaliumhaltigen Salzsubstituten kann besonders bei Patienten mit Niereninsuffizienz zu einem deutlichen Anstieg des Serumkaliums führen. Wenn Ramipril mit einem Kalium-verbrauchenden Diuretikum verabreicht wird, kann eine Diuretika-induzierte Hypokaliämie gebessert werden.

Proteinurie

Kann insbesondere bei Patienten mit bestehender Niereninsuffizienz oder bei relativ hohen Dosen von ACE-Hemmern auftreten.

Gicht

Eine Thiazidtherapie kann bei bestimmten Patienten eine Hyperurikämie und/oder Gicht verursachen. Ramipril kann jedoch die Ausscheidung von Harnsäure erhöhen und so die hyperurikämische Wirkung von Hydrochlorothiazid abschwächen.

Lithium

Die gleichzeitige Anwendung von Lithium und Ramipril wird im Allgemeinen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Anti-Doping Test

Das in diesem Arzneimittel vorhandene Hydrochlorothiazid kann zu einem positiven Testergebnis bei einem Anti-Doping-Test führen.

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 einer anderen Antihypertensiva- Klasse erwogen werden.

Dual-Blockade des Renin-Angiotensin -Systems (RAS) mit ACE-Hemmern, ARBs oder Aliskiren

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 wir Hypotonie, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einher geht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Kombinationen, die besondere Vorsicht erfordern

Kaliumpräparate, Heparin, kaliumsparende Diuretika oder kaliumhaltige Salzersatzstoffe und andere Wirkstoffe die die Kaliumkonzentration im Plasma erhöhen (inklusive Angiotensin II Antagonisten, Trimethoprim, Tacrolimus, Ciclosporin)

Obwohl in klinischen Studien mit ACE-Hemmern der Serumkaliumspiegel für gewöhnlich innerhalb des normalen Bereichs blieb, trat doch bei einigen Patienten eine Hyperkaliämie auf. Risikofaktoren für das Entstehen einer Hyperkaliämie sind: Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus und gleichzeitige Verwendung von kaliumsparenden Diuretika (z.B. Spironolacton, Triamteren oder Amilorid), Kaliumpräparaten oder kaliumhaltigen Salzersatzstoffen. Wenn Ramipril mit einem zu Kaliumverlust führenden Diuretikum gegeben wird, kann eine diuretikainduzierte Hypokaliämie abgeschwächt werden. Eine sorgfältige Überwachung der Kaliumspiegel wird empfohlen.

Diuretika

Wenn ein Diuretikum zur Therapie eines Patienten hinzugefügt wird, der Ramipril erhält, ist der antihypertensive Effekt üblicherweise additiv. Bei Patienten, die bereits Diuretika erhalten, und besonders solche, bei denen die diuretische Therapie vor kurzem eingeführt wurde, kann es fallweise zu einer ausgeprägten Reduktion des Blutdrucks kommen, wenn Ramipril hinzugefügt wird. Die Möglichkeit einer symptomatischen Hypotonie mit Ramipril kann durch Absetzen des Diuretikums vor Initiierung der Ramipril-Therapie minimiert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) einschließlich Acetylsalicylsäure

Die chronische Anwendung von NSAR kann die blutdrucksenkende Wirkung eines ACE-Hemmers verringern. NSAR und ACE-Hemmer erhöhen beide den Serum- Kaliumspiegel und können eine Verschlechterung der Nierenfunktion verursachen. Diese Wirkung ist in der Regel reversibel. Selten kann es - insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wie bei älteren oder dehydrierten Patienten - zu einem akuten Nierenversagen kommen.

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

Die gleichzeitige Anwendung von Antihypertensiva kann die blutdrucksenkende Wirkung von Ramipril verstärken (siehe Abschnitt 4.2). Die gleichzeitige Anwendung mit Glyceroltrinitrat und anderen Nitraten oder anderen Vasodilatatoren kann zu einem weiteren Blutdruckabfall führen.

Trizyklische Antidepressiva / Antipsychotika / Anästhetika / Narkotika

Die gleichzeitige Anwendung von bestimmten Anästhetika, trizyklischen Antidepressiva und Antipsychotika mit ACE-Hemmern kann zu einer weiteren Blutdrucksenkung führen (siehe Abschnitt 4.4).

Lithium

Eine reversible Erhöhung der Serumlithiumkonzentrationen und der Lithiumtoxizität sind während einer gleichzeitigen Verabreichung von Lithium mit ACE-Hemmern beschrieben worden. Die gleichzeitige Verwendung von Thiaziddiuretika kann das Risiko einer Lithiumtoxizität erhöhen und die durch ACE-Hemmer bereits erhöhte Lithiumtoxizität verstärken. Die Verwendung von Ramipril mit Lithium wird nicht empfohlen, wenn sich diese Kombination jedoch als notwendig erweist, sollte eine sorgfältige Überwachung der Serumlithiumspiegel durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Trimethoprim, Tacrolimus, Ciclosporin

Die gleichzeitige Verabreichung von ACE-Hemmern und Trimethoprim, Tacrolimus und Ciclosporin erhöht das Risiko für Hyperkaliämie.

Orale Antidiabetika, Insulin

Epidemiologische Studien lassen vermuten, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Antidiabetika (Insulin, orale Antidiabetika) die blutzuckersenkende Wirkung mit dem Risiko einer Hypoglykämie verstärken kann. Dieses Phänomen schien eher während der ersten Wochen der kombinierten Anwendung und bei Patienten mit Niereninsuffizienz aufzutreten.

Hydrochlorothiazid kann möglicherweise deren Wirkung abschwächen oder deren blutzuckersenkende Wirkung wird durch Ramipril verstärkt. Deshalb sollte zu Beginn einer gleichzeitigen Behandlung der Blutzucker sorgfältig überwacht werden.

Orale Antikoagulanzien

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

Arzneimittel, die mit Torsades de pointes Tachykardie in Zusammenhang stehen

Wegen des Risikos einer Hypokaliämie ist Vorsicht angebracht, wenn Hydrochlorothiazid gemeinsam mit Arzneimitteln verabreicht wird, die mit Torsades de pointes in Zusammenhang gebracht werden, z.B. einige Antipsychotika und andere Arzneimittel, die bekanntermaßen Torsades de pointes induzieren.

Herzglykoside, Wirkstoffe die das QT-Interval verlängern und Antiarrhythmika

Erhöhtes Risiko einer Digitalisintoxikation gemeinsam mit einer Thiazid-induzierten Hypokaliämie. Erhöhtes

Risiko einer (Digitalis)-induzierten Arrhythmie gemeinsam mit einer Thiazidinduzierten Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie.

Sympathomimetika und andere Wirkstoffe (Epinephrine), die die antihypertensive Wirkung vom Ramipril vermindern können:

Sympathomimetika können die antihypertensive Wirkung der ACE-Hemmer verringern; Der Blutdruck der Patienten muss sorgfältig überwacht werden. Vasopressorische Sympathomimetika können durch Hydrochlorothiazid beeinflusst werden.

Natriumchlorid

Reduktion der blutdrucksenkenden Wirkung der fixen Kombination von Ramipril und Hydrochlorothiazid.

Behandlung mit hochdosierten Salicylaten (>3g/Tag)

Hydrochlorothiazid kann die toxische ZNS-Wirkung von Salicylaten verstärken.

Alkohol

Ramipril/Hydrochlorothiazid kann die blutdrucksenkende Wirkung von Alkohol verstärken. Die gleichzeitige Anwendung von Alkohol kann das Risiko einer orthostatischen Hypotonie verstärken.

Cholestyramin-Harz und Colestipol und andere enteral verabreichte Ionenaustauscher

Diese reduzieren die Resorption von Hydrochlorothiazid oder verlangsamen sie. Daher müssen Sulfonamid-Diuretika zumindest eine Stunde vor oder vier bis sechs Stunden nach der Einnahme von Harzen eingenommen werden.

Methyldopa

Es wurde über die Bildung von Antikörpern gegen den Wirkstoff Hydrochlorothiazid mit nachfolgender Hämolyse berichtet.

Hypnotika, Narkotika, Anästhetika

Verschlimmerung einer (orthostatischen) Hypotonie (der Anästhesist sollte über die Behandlung mit einer festen Kombination von Ramipril und Hydrochlorothiazid informiert werden; siehe auch Abschnitt 4.4).

Jodhaltige Kontrastmittel

Erhöhtes Risiko einer akuten Niereninsuffizienz, insbesondere bei hohen Dosen jodhaltiger Kontrastmittel.

Penicillin

Hydrochlorothiazid wird über den distalen Nierentubulus ausgeschieden und vermindert so die Penicillin-Ausscheidung.

Vildagliptin

Es wurde ein vermehrtes Auftreten von Angioödemen bei Patienten die ACE-Hemmer gleichzeitig mit Vildagliptin einnehmen beobachtet.

Nitrate, Acetylsalizylsäure, Thrombolytika und/oder Betablocker

Ramipril kann gleichzeitig mit Acetylsalizylsäure (kardiologische Dosierungen), Thrombolytika, Betablockern und/oder Nitraten eingesetzt werden.

Allopurinol, Immunsupressiva, Corticosteroide, Procainamid, Zytostatika und andere Arzneimittel die das Blutbild beeinflussen können

Es besteht eine erhöhte Wahrscheinlichkeit hämatologischer Reaktionen (Siehe Abschnitt 4.4) Die gleichzeitige Verabreichung von ACE-Hemmern und Allopurinol erhöht das Risiko für Nierenversagen und kann zu einem erhöhten Risiko für Leukopenie führen.

Lovastatin

Die gleichzeitige Verabreichung von ACE-Hemmern und Lovastatin erhöht das Risiko für Hyperkaliämie.

Procainamid, Zytostatika oder Immunsuppressiva

Die gleichzeitige Verabreichung mit ACE-Hemmern kann zu einem erhöhten Risiko für Leukopenie führen.

Amphotericin B, Carbenoxolon, Kortikosteroide, Kortikotropin (ACTH) oder stimulierende Laxativa und andere kaliuretische und den Plasmakaliumspiegel erhöhende Substanzen

Hydrochlorothiazid kann ein Elektrolyt-Ungleichgewicht bewirken, besonders eine Hypokaliämie.

Kalziumsalze und Arzneimittel, die den Kalziumspiegel im Plasma erhöhen

Es kann zu erhöhten Serumkalziumspiegeln als Folge einer herabgesetzten Exkretion kommen, wenn gleichzeitig Thiaziddiuretika verabreicht werden. Deshalb wird eine sorgfältige Überwachung des Kalziumspiegels im Serum empfohlen.

Nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien (v.a. Tubocurarinchlorid)

Die Wirkung dieser Arzneimittel kann durch Hydrochlorothiazid verstärkt werden.

Carbamazepin

Risiko einer Hyponatriämie aufgrund der verstärkenden Wirkung von Hydrochlorothiazid.

Sotalol

Thiazid-induzierte Hypokaliämie kann das Risiko Sotalol-induzierter Arrhythmien erhöhen.

Chinin

Hydrochlorothiazid vermindert die Chinin-Ausscheidung.

Lakritze

Lakritze kann zu einem Kalium- und Magnesiumverlust führen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Anwendung von ACE-Hemmern wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.4). Die Anwendung von ACE-Hemmern während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters ist kontraindiziert (siehe auch Abschnitt 4.3 und 4.4).
Die epidemiologische Evidenz bezüglich des Teratogenitätsrisikos nach einer Behandlung mit einem ACE-Hemmer im ersten Schwangerschaftstrimester ist nicht schlüssig, jedoch kann ein leicht erhöhtes Risiko nicht ausgeschlossen werden. Sofern die Fortsetzung der Behandlung mit einem ACE-Hemmer 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 einem ACE-Hemmer sofort abgesetzt und falls erforderlich mit einer Alternativbehandlung begonnen werden.
Es ist bekannt, dass die Therapie mit einem ACE-Hemmer/ AIIRA während des zweiten und dritten Trimesters foetotoxisch wirkt (Nierenfunktionsstörung, Oligohydramnion, Verlangsamung der Schädel-Ossifikation) und beim Neugeborenen toxische Wirkungen wie Nierenversagen, Hypotension, Hyperkaliämie auslösen kann (siehe Abschnitt 5.3).
Sollten eine Exposition mit einem ACE-Hemmer im zweiten oder dritten Trimester stattgefunden haben, werden Ultraschallkontrollen des Schädels und der Nierenfunktion empfohlen. Säuglinge, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, müssen engmaschig im Hinblick auf Hypotension, 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 über einzelne Fälle von Hypoglykämie und Thrombozytopenie bei Neugeborenen berichtet. Hydrochlorothiazid kann das Plasmavolumen und den uteroplazentalen Blutfluss reduzieren.

Stillzeit

Ramipril/HCT 1A Pharma ist in der Stillzeit kontraindiziert.
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- und Frühgeborenen.
Hydrochlorothiazid wird in die Muttermilch ausgeschieden. Die Anwendung von Thiaziden bei stillenden Müttern wurde mit einer Verminderung oder sogar 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

Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen (z.B. Symptome eines Blutdruckabfalls wie Schwindel) kann die Konzentrationsfähigkeit und Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden. Dies gilt im verstärkten Maße bei Behandlungsbeginn und Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol. Das Führen eines Fahrzeugs oder Bedienen von Maschinen ist mehrere Stunden nach der 1. Dosis und nach jeder Dosissteigerung nicht ratsam.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen sind in Verbindung mit ACE-Hemmern, Ramipril- oder Hydrochlorothiazidtherapie beobachtet worden:
Schwere Hypotonie und/oder Flüssigkeitsverlust durch vermehrte Diurese ist nach Einleitung oder Steigerung der Therapie aufgetreten. Dies kommt vor allem in gewissen Risikogruppen vor (siehe Abschnitt 4.4).
Symptome wie Schwindelanfälle, anhaltender trockener Husten, Verschlechterung des Glukose-, Fett und Harnsäure Stoffwechsels, generelle Schwäche, verschwommene Sicht ereignen sich selten mit Bewusstseinsstörungen (Synkopen).
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.
Einzelfälle von Tachykardie, Palpitationen, Arrhythmien, Angina pectoris, Myokardinfarkt, schwerer Hypotonie mit Schock, vorübergehenden ischämischen Anfällen und cerebralen Blutungen sowie ischämischem Hirninfarkt sind bei ACE-Hemmern in Verbindung mit Hypotonie beschrieben worden.
Um das Auftreten von unerwünschten Ereignissen und Nebenwirkungen zu klassifizieren wurde folgende Terminologie verwendet:
Sehr häufig (≥1/10)
Häufig (≥1/100, <1/10)
Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)
Selten (≥1/10.000, <1/1.000)
Sehr selten (<1/10.000)

nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Häufigkeit System Organklasse	***Häufig***	***Gelegentlich***	***Selten***	***Sehr selten***
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Verringerte Leukozytenzahl, verringerte Erythrozytenzahl, verringerte Hämoglobinwerte, hämolytische Anämie, verringerte Thrombozytenzahl		Knochenmarkdepression, Neutropenie einschließlich Agranulozytose, 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, Gicht oder Verschlimmerung von Gicht, erhöhte Blutcholesterin- und/oder Triglyceridspiegel durch Hydrochlorothiazid, Hypokaliämie, Hyperglycämie,	Anorexie, Appetitlosigkeit Durst durch Hydrochlorothiazid Hyperkaliämie, Hyponatriämie, Hypomagnesämie, Hyperchlorämie, Hyperkalzämie	Störungen des Flüssigkeits- und Elektrolytgleich gewichts (insbesondere bei Patienten mit vorbestehender Nierenerkrankung), Hypochlorämie, metabolische Alkalose	vermindertes Serumnatrium Glucosurie, Hypercholesterinämie, Anstieg der Amylase, Verschlechterung eines Diabetes
Psychiatrische Erkrankungen		depressive Verstimmung, Apathie, Angst, Nervosität, Schlafstörungen einschließlich Somnolenz	Verwirrtheit	Unruhe, Aufmerksamkeitsstörungen
Erkrankungen des Nervenssystems	Schwindelanfälle, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schwächegefühl	Schläfrigkeit Vertigo, Parästhesie, Zittern, Schwindel, Hitzegefühl, Geschmacksstörungen, Geschmacksverlust	Ruhelosigkeit, Geruchsstörungen,	ischämische Attacken, inklusive Schlaganfall, Gehirnblutung, Beeinträchtigung psychomotorischer Fähigkeiten, Geruchsstörungen
Augenerkrankungen		Konjunktivitis/ Blepharitis, Sehstörungen wie verschwommenes Sehen		Xanthopsie, verminderte Tränensekretion durch Hydrochlorothiazid, akutes Engwinkel-

				glaukom durch und Myopie Hydrochlorothiazid
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Tinnitus		Hörstörungen
Herzerkrankungen		Myokardischämie einschließlich Angina pectoris, Tachykardie, Arrhythmie, Palpitationen, periphere Ödeme		Myokardinfarkt
Gefäßerkrankungen	Hypotonie	orthostatischer Blutdruckabfall, Synkope, Flush (nicht angioneurotische) Ödeme der Knöchel	Thromboembolische Krankheit,	Thrombose in Verbindung mit schwerem Flüssigkeitsmangel, Gefäßstenose, Hypoperfusion, Raynaud-Syndrom, Vaskulitis Schlaganfall, venöse Erkrankungen, venöse Entzündung, Embolus
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Trockener Reizhusten, Bronchitis	Sinusitis, Dyspnoe, Schwellungen der Nasenschleimhaut	Atemnot, Sinusitis, Rhinitis, Pharyngitis, allergische interstitielle Pneumonie	Bronchospasmus einschließlich Verschlechterung eines Asthma bronchiale, allergische Alveolitis, nicht kardiogenes Lungenödem durch Hydrochlorothiazid Atemwegsobstruktion
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Übelkeit, Bauchschmerzen, Erbrechen, Verdauungsstörungen	Entzündungen des Magen-Darm-Trakts, Dyspepsie, Gastritis, Obstipation, Gingivitis durch Hydrochlorothiazid epigastrale Krämpfe, Diarrhoe	Stomatitis aphtosa, Glossitis, Schmerzen im Oberbauch, Mundtrockenheit Sialadenitis,	Pankreatitis (Fälle mit Todesfolge unter ACE-Hemmern wurden in Ausnahmefällen berichtet), Anstieg der Pankreasenzyme, angioneurotische Ödeme des Dünndarms, Sialoadenitis durch Hydrochlorothiazid Darmverschluss, (hämorrhagische)
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[2], Leberzellschäden Nekrose

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Allergische Reaktion wie Hautausschlag	angioneurotische Ödeme (siehe Abschnitt 4.4): in Ausnahmefällen kann die Atemwegsobstruktion aufgrund der Angioödeme tödlich sein[1,3]; psoriasiforme Dermatitis, Hyperhidrose, Exanthem, insbesondere makulopapulös, Pruritus, Alopezie, Photosensitivität, Urtikaria		toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson- Syndrom, Erythema multiforme, Pemphigus, Verschlimmerung einer Psoriasis, exfoliative Dermatitis, Onycholyse, pemphigoides oder lichenoides Exanthem oder Enanthem, systemischer Lupus erythematodes durch Hydrochlorothiazid
Skelettmuskulatur-Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Myalgie	Muskelkrämpfe, Arthralgie, Muskelschwäche, Arthritis	Steifheit der Skelettmuskulatur, Tetanie durch Hydrochlorothiazid Paraese
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Nierenfunktionsstörungen einschließlich akutem Nierenversagen, gesteigerte Diurese, Anstieg des Serumharnstoffs, Anstieg des Serumkreatinis, Proteinurie, Glucosurie	Dehydratation	Verschlechterung einer vorbestehenden Proteinurie, interstitielle Nephritis durch Hydrochlorothiazid nephrotisches Syndrom,
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		vorübergehende erektile Impotenz verminderte Libido	Impotenz	Gynäkomastie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Müdigkeit, Asthenie	Brustschmerzen, Fieber		

1) Erhöhte Inzidenz eines angioneurotischen Ödems bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe, ACE-Hemmer sind bei einer kleinen Patientengruppe mit dem Auftreten eines angioneurotischen Ödems, das Gesicht und oropharyngeales Gewebe einschließt, in Verbindung gebracht worden.
2) Eine medizinische Überwachung des Patienten ist erforderlich, wenn Gelbsucht oder erhöhte Leberenzyme auftreten.
3) Im Falle einer schweren Hautreaktion ist es notwendig, sofort den Arzt zu kontaktieren.

* Es wurde bei ACE-Hemmern ein Symptomenkomplex beschrieben, der eines oder mehrere der folgenden Symptome umfasst: Fieber, Vaskulitis, Myalgie, Arthralgie/Arthritis, positiver antinukleärer Antikörpertest (ANA), gesteigerte Erythrozytensedimentationsrate (ESR), Eosinophilie und Leukozytose.

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
A-1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung
Abhängig vom Ausmaß der Überdosierung können folgende Symptome auftreten: verzögerte Diurese, Elektrolytverschiebungen, starke periphere Vasodilatation, starker Blutdruckabfall, Bewusstseinsstörungen (einschließlich Koma), Krampfanfälle, Paresen, Herzrhythmusstörungen, Bradykardie, Kreislaufschock, Nierenversagen und paralytischer Ileus.
Bei prädisponierten Patienten (z.B. Prostatahyperplasie) kann eine Überdosierung von Hydrochlorothiazid harnverhalt auslösen.
Therapie bei Überdosierung
Im Falle einer Überdosierung oder Intoxikation hängt die Behandlung von der Art und Zeit der Aufnahme ab sowie von der Art und Schwere der Symptome. Neben allgemeinen Maßnahmen, die der Elimination der Substanzen dienen (z.B. Magenspülung, Verabreichung von Adsorbentien und Natriumsulfat innerhalb von 30 Minuten nach Einnahme von Ramipril/HCT 1A Pharma), müssen unter intensivmedizinischen Bedingungen die Vitalparameter überwacht und wenn nötig korrigiert werden. Ramipril ist kaum dialysierbar.
Bei Hypotonie soll zunächst eine Kochsalz- und Volumensubstitution erfolgen. Bei Nichtansprechen sollen dann zusätzlich Katecholamine intravenös gegeben werden. Eine Therapie mit Angiotensin II kann erwogen werden.
Bei therapierefraktärer Bradykardie soll eine Schrittmachertherapie durchgeführt werden. Kontrollen des Wasser-, Elektrolyt- und des Säure-Basen-Haushalts, sowie des Blutzuckers und der harnpflichtigen Substanzen müssen ständig durchgeführt werden. Bei Hypokaliämie ist eine Kaliumsubstitution erforderlich.
Kommt es zu einem lebensbedrohlichen angioneurotischen Ödem mit Beteiligung von Zunge, Stimmbändern und/oder des Kehlkopfes wird folgende Notfallbehandlung empfohlen: sofortige Verabreichung von 0,3 bis 0,5 mg Epinephrin (Adrenalin) subkutan oder langsame intravenöse Verabreichung von Adrenalin (Verdünnungsanweisung beachten!) unter laufender EKG- und Blutdruckkontrolle. Anschließend werden Glucocorticoide systemisch verabreicht. Ebenso wird die intravenöse Gabe von Antihistaminika und H_2-Rezeptorenblockern empfohlen. In Ergänzung zum Gebrauch von Adrenalin kann die Verabreichung eines C_1-Inaktivators in Betracht gezogen werden, wenn ein bekannter C_1-Inaktivatormangel vorliegt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: ACE-Hemmer, Kombinationen.
ATC-Code: C09BA05.
Ramipril/HCT 1A Pharma ist eine Kombination des ACE-Hemmers Ramipril und des Diuretikums Hydrochlorothiazid. Daher ist Ramipril/HCT 1A Pharma 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

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).

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ramipril

Resorption

Die Absorption von Ramipril nach oraler Gabe erfolgt schnell und wird durch gleichzeitig aufgenommene Nahrung kaum beeinflusst. Ramipril wird durch Esterasen in der Leber zur eigentlich wirksamen Substanz Ramiprilat hydrolysiert. Maximale Ramipril-Plasmakonzentrationen werden innerhalb einer Stunde erreicht. Maximale Ramiprilat-Plasmakonzentrationen werden zwischen 2 und 4 Stunden nach oraler Gabe von Ramipril erreicht.

Die Bioverfügbarkeit von Ramipril liegt zwischen 15% für 2,5 mg Ramipril und 28% für 5 mg Ramipril. Die Bioverfügbarkeit des aktiven Metaboliten Ramiprilat nach oraler Gabe von 2,5 und 5 mg Ramipril beträgt etwa 45% bezogen auf intravenöse Gabe gleicher Dosen von Ramipril.

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%.

Die Elimination von Ramiprilat erfolgt in mehreren Phasen. In der Verteilungs- und Eliminationsphase fällt die Ramiprilat-Plasmakonzentration mit einer Halbwertszeit von etwa 3 Stunden ab. Es folgt eine Übergangsphase mit einer Halbwertszeit von etwa 15 Stunden und eine lange terminale Phase mit sehr niedrigen Ramiprilat-Plasmakonzentrationen und einer Halbwertszeit von etwa 4 bis 5 Tagen. Die lange terminale Phase ist bedingt durch die langsame Dissoziation von Ramiprilat aus der engen, aber sättigbaren Bindung an das Konversionsenzym. In vitro wurde eine Dissoziationshalbwertszeit von 10,7 Stunden bestimmt.

Trotz der langen terminalen Halbwertszeit ist der Steady-State mit gleich bleibenden Ramiprilat-Plasmakonzentrationen bei Mehrfachgabe von Ramipril in einer Dosierung von 2,5 mg und mehr bereits nach etwa 4 Tagen erreicht. Nach Mehrfachgabe wird deshalb eine für die Dosierung relevante „effektive" Halbwertszeit von 13 – 17 Stunden ermittelt.

Biotransformation

Nach oraler Gabe radioaktiv markierten Ramiprils werden 39% der Radioaktivität mit den Fäzes und etwa 60% mit dem Urin ausgeschieden. Auch nach intravenöser Gabe von Ramipril werden zwischen 50 und 60% der Dosis als Ramipril und seine Metaboliten im Urin wiedergefunden. Wird Ramiprilat intravenös gegeben, finden sich ca. 70% der Dosis als Ramiprilat und seine Metaboliten im Urin wieder. Entsprechend wird nach intravenöser Gabe sowohl von Ramipril als auch von Ramiprilat ein erheblicher Dosisanteil (etwa 50 bzw. 30%) nicht-renal ausgeschieden. Bei Patienten mit Gallengangsdrainage werden innerhalb von 24 Stunden nach oraler Einnahme von 5 mg Ramipril nahezu gleiche Dosisanteile im Urin und in der Gallenflüssigkeit wiedergefunden.

Aufgrund der ausgeprägten First-pass-Aktivierung/Metabolisierung nach oraler Gabe werden nur geringe Mengen des unveränderten Ramiprils im Urin wiedergefunden. Neben der Aktivierung zu Ramiprilat wird Ramipril auch zu inaktivem Diketopiperazin umgewandelt und glucuronidiert. Auch Ramiprilat wird glucuronidiert und zu Diketopiperazinsäure umgewandelt. Mit Ausnahme von Ramiprilat sind alle gebildeten Metabolite und Ramipril selbst pharmakologisch inaktiv.

Spezielle Patientengruppen

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.

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 Do-

sisanteile im Urin und in der Gallenflüssigkeit wiedergefunden.
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.
Bei älteren Patienten (65 – 76 Jahre) war die Ramipril- und Ramiprilat-Kinetik mit derjenigen junger, gesunder Probanden vergleichbar.

Stillzeit

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

Hydrochlorothiazid

Resorption

Hydrochlorothiazid wird nach oraler Gabe zu 60 – 75% resorbiert. Plasmaspitzenkonzentrationen von 70 ng/ml wurden 1,5 – 4 Stunden nach oraler Gabe von 12,5 mg Hydrochlorothiazid erreicht, von 142 ng/ml 2 – 5 Stunden nach 25 mg Hydrochlorothiazid p.o. und von 260 ng/ml 2 – 4 Stunden nach 50 mg Hydrochlorothiazid p.o. Nach oraler Applikation beträgt die Bioverfügbarkeit von Hydrochlorothiazid ca. 70%. Hydrochlorothiazid wird zu 65% an Plasmaproteine gebunden.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Hydrochlorothiazid beträgt ca. 60%; das scheinbare Verteilungsvolumen ca. 0,8 l/kg.

Biotransformation

Hydrochlorothiazid wird nicht metabolisiert.

Elimination

Hydrochlorothiazid wird nahezu vollständig unverändert renal ausgeschieden (mehr als 95%), nach oraler Einzeldosis werden 50 – 70% der Dosis in 24 Stunden ausgeschieden, bereits nach 60 Minuten erscheinen nachweisbare Mengen im Urin. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 6 – 8 Stunden.

Spezielle Patientengruppen

Bei Niereninsuffizienz kann es zu einer Abnahme der Ausscheidung und einer Verlängerung der Halbwertszeit kommen. Die renale Clearance von Hydrochlorothiazid zeigt dabei eine enge Korrelation zur Kreatinin-Clearance. Bei Patienten mit Restfiltration (kleiner als 10 ml/min GFR) konnten nur noch 10% der verabfolgten Dosis im Urin nachgewiesen werden. Neuere Untersuchungen weisen auf extrarenale Eliminationswege hin (Galle).
Bei Leberzirrhose zeigte sich keine relevante Veränderung der Pharmakokinetik von Hydrochlorothiazid. Untersuchungen der Kinetik von Hydrochlorothiazid bei Patienten mit Herzinsuffizienz liegen nicht vor.

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.

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 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 (siehe 4.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumhydrogenkarbonat
Hypromellose
mikrokristalline Cellulose
vorverkleisterte Stärke und Natriumstearylfumarat.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

24 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30° C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Al/Al Blister 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. Zulassungsnummer

1–25121

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

24. Oktober 2003 / 11. November 2008

10. Stand der Information

November 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.