Ramipril „Interpharm" 5 mg-Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Tablette enthält 5 mg Ramipril.
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; bei Vorliegen einer schweren, malignen Hypertonie sollte die Behandlung mit Ramipril nur unter stationärer Überwachung begonnen werden
- Reduktion der Mortalität bei Patienten nach akutem (3 bis 10 Tage altem) Myokardinfarkt mit klinischen Symptomen einer Herzinsuffizienz (NYHA II-III)
- Nephropathie
  - Zur Behandlung einer manifesten, nicht-diabetischen Nephropathie mit einer Proteinurie von ≥3 g/ 24 h und einer Kreatinin-Clearance von 20 – 70 ml/min
  - Zur Behandlung einer diabetischen Mikroalbuminurie bei Typ I- und Typ II-Diabetes mellitus
- Zur Verminderung des Risikos für Herzinfarkt, Schlaganfall bzw. Reduktion der Mortalität durch kardiovaskuläre Ereignisse sowie zur Verminderung der Notwendigkeit von Revaskularisationsmaßnahmen
  - bei Patienten mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko (z.B. mit manifester KHK (mit oder ohne Myokardinfarkt in der Anamnese), nach Schlaganfall oder nach peripherer Gefäßerkrankung in der Anamnese)
  - bei Patienten mit Diabetes mellitus.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Essentielle Hypertonie

Patienten mit Diuretika-Vorbehandlung bzw. Kochsalzrestriktion:

Grundsätzlich sollten Diuretika 2 – 3 Tage vor Beginn der Therapie mit Ramipril (oder früher, je nach Wirkungsdauer des Diuretikums) abgesetzt oder zumindest in der Dosierung reduziert werden.
Ist dies nicht möglich, sollte eine Anfangsdosis von 1,25 mg Ramipril verabreicht werden, um die Initialwirkung auf den Blutdruck zu prüfen. Danach sollte die Dosis schrittweise, entsprechend den Bedürfnissen des Patienten angepasst werden.

Patienten ohne Diuretika-Vorbehandlung bzw. Kochsalzrestriktion:

Diesen Patienten sollte eine Anfangsdosis von 2,5 mg Ramipril pro Tag verabreicht werden. Die Erhaltungsdosis richtet sich nach dem Ansprechen des Blutdrucks und liegt üblicherweise zwischen 2,5 mg und 5 mg Ramipril*.
Die Tagesdosis sollte auf einmal eingenommen werden.
Für Patienten, die eine höhere Dosierung benötigen, werden 2mal 5 mg Ramipril* empfohlen.
In Ausnahmefällen kann zusätzlich ein Diuretikum verabreicht werden.

Reduktion der Mortalität bei Patienten nach akutem Myokardinfarkt

Nur wenn keine Hypotonie (insbesondere keine Hypotonie mit Beschwerden wie z.B. Schwindelgefühl oder Somnolenz) vorliegt, sollte die Therapie mit Ramipril begonnen werden bzw. eine Erhöhung der Ramipril-Dosis erfolgen.
Bei Auftreten von hypotonen Beschwerden sollte die Dosis reduziert bzw. nötigenfalls die Therapie unterbrochen/ abgesetzt werden.

Empfohlene Anfangsdosis (3. – 10. Tag nach dem akuten Myokardinfarkt):

2mal täglich 2,5 mg Ramipril* (morgens und abends) (5 mg Ramipril/Tag).
Abhängig vom Ansprechen des Patienten und unter Kontrolle der Nierenfunktion sollte anschließend die Dosis gesteigert werden. Es wird eine Verdoppelung der Dosis nach 2 Tagen empfohlen.
Die maximale Tagesdosis beträgt 10 mg Ramipril*.
Wird die gewählte Dosis nicht vertragen, sollte sie auf die Hälfte reduziert werden.
Bei mit einem Diuretikum vorbehandelten Patienten oder Patienten mit nicht vollständig korrigiertem Flüssigkeits- oder Salzmangel, Patienten mit schwerer Hypertonie sowie bei Patienten, für die eine hypotone Reaktion ein besonderes Risiko darstellen würde (z.B. bei relevanten Stenosen der hirnzuführenden oder der Koronargefäße), ist eine reduzierte Anfangsdosis von 1,25 mg Ramipril/Tag zu erwägen.

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

Empfohlene Anfangsdosis: 1mal täglich 1,25 mg Ramipril.
Je nach Toleranz des Patienten sollte die Dosis anschließend gesteigert werden. Es wird empfohlen, die Dosis in Intervallen von 2 – 3 Wochen zu verdoppeln.
Die maximale Tagesdosis beträgt 5 mg Ramipril*.
Bei mit Diuretika vorbehandelten Patienten sollte das Diuretikum nach Möglichkeit 2 – 3 Tage vor Beginn der

Therapie mit Ramipril (oder früher, je nach Wirkungsdauer des Diuretikums) abgesetzt oder zumindest in der Dosierung reduziert werden.

Zur Verminderung des Risikos für Herzinfarkt, Schlaganfall bzw. der Mortalität durch kardiovaskuläre Ereignisse

Empfohlene Anfangsdosis: 1mal täglich 2,5 mg Ramipril*

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

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

Daher darf die Behandlung nur unter strenger ärztlicher Überwachung begonnen werden. Die maximale Tagesdosis bei diesen Patienten beträgt 2,5 mg Ramipril*.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <10ml/min beträgt die Anfangsdosis 1,25 mg Ramipril.

Die Erhaltungsdosis sollte 2,5 mg Ramipril* nicht überschreiten.

Ältere Patienten (>65 Jahre)

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

Kinder und Jugendliche

Der Nachweis zur Sicherheit und Wirksamkeit von Ramipril bei Kindern wurde noch nicht erbracht. Derzeit verfügbare Daten sind in den Abschnitten 4.8, 5.1, 5.2 und 5.3 zu finden, aber es können keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden.

Art der Anwendung

Die Tabletten werden unzerkaut vor, während oder nach einer Mahlzeit mit reichlich Flüssigkeit eingenommen.

* hierfür stehen auch Ramipril „Interpharm“ 2,5 mg - und Ramipril „Interpharm“ 10 mg-Tabletten zur Verfügung.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Ramipril oder andere ACE-Hemmer (ACE = Angiotensin Converting Enzyme) oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile,
- Ramipril darf nicht bei hypotensiven oder hämodynamisch instabilen Patienten angewendet werden,
- Angioneurotisches Ödem in der Vorgeschichte (hereditär, idiopathisch oder früheres Angioödem aufgrund der Einnahme von ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (AIIRAs)),
- Signifikante beidseitige Nierenarterienstenose oder Nierenarterienstenose bei nur einer funktionsfähigen Niere,
- Zustand nach Nierentransplantation,
- hämodynamisch relevante Aorten- oder Mitralklappenstenose bzw. obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie,
- primärer Hyperaldosteronismus,
- Kinder, da keine Erfahrungen vorliegen,
- hochgradige Herzinsuffizienz (NYHA IV), da keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen,
- Extrakorporale Behandlungen, bei denen es zu einem Kontakt zwischen Blut und negativ geladenen Oberflächen kommt (siehe Abschnitt 4.5),
- Beim Einsatz von Ramipril „Interpharm“ bei Patienten nach akutem Myokardinfarkt mit klinischen Symptomen einer Herzinsuffizienz (NYHA II-III) sind darüber hinaus folgende Gegenanzeigen zu beachten:
  - anhaltende Hypotonie (systolisch unter 90 mm Hg)
  - orthostatische Dysregulation
  - instabile Angina pectoris
  - lebensbedrohliche ventrikuläre Arrhythmien
  - Cor pulmonale
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimenon (siehe Abschnitt 4.4 und 4.6),
- Stillzeit.

Die gleichzeitige Anwendung von Ramipril „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).

4.4 Besondere 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 Be-

handlung 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 Abschnitte 4.3 und 4.6).

Patienten mit hohem Hypotonierisiko

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

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

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

– Patienten mit schwerer Hypertonie,
– Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz,
– Patienten mit hämodynamisch relevanter linksventrikulärer Ein- oder Ausflussbehinderung (z.B. Aorten- oder Mitralklappenstenose),
– Patienten mit einseitiger Nierenarterienstenose und einer zweiten funktionsfähigen Niere,
– Patienten mit manifestem oder latentem Flüssigkeits- oder 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).

– Transiente oder persistierende Herzinsuffizienz nach Myokardinfarkt

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

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

Ältere Patienten

Siehe Abschnitt 4.2.

Operationen

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

Kontrolle der Nierenfunktion

Die Nierenfunktion sollte vor und während der Behandlung überwacht und eine Dosisanpassung insbesondere in den ersten Behandlungswochen entsprechend vorgenommen werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.2) bedürfen einer besonders engmaschigen Kontrolle. Insbesondere bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz oder nach Nierentransplantation besteht das Risiko einer Einschränkung der Nierenfunktion.

Angioneurotische Ödeme

Bei Patienten unter ACE-Hemmern, einschließlich Ramipril, wurde das Auftreten von angioneurotischen Ödemen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Auftreten eines angioneurotischen Ödems ist die Behandlung mit Ramipril 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, wurde über intestinale angioneurotische Ödeme berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Diese Patienten litten unter Abdominalschmerzen (mit oder ohne Übelkeit oder Erbrechen).

Anaphylaktische Reaktionen während einer Hyposensibilisierung

Unter ACE-Hemmung erhöhen sich die Wahrscheinlichkeit und der Schweregrad von anaphylaktischen und anaphylaktoiden Reaktionen auf Insektengift und andere Allergene. Vor einer Hyposensibilisierung sollte ein vorübergehendes Absetzen von RAMIPRIL erwogen werden.

Hyperkaliämie

Bei einigen Patienten unter ACE-Hemmern, wie Ramipril, wurde das Auftreten einer Hyperkaliämie beobachtet. Zu Patienten, bei denen das Risiko einer Hyperkaliämie besteht, gehören Patienten mit Niereninsuffizienz, Ältere (> 70 Jahre), nicht oder unzureichend behandelte Diabetiker oder Patienten, die Kaliumsalze, kaliumsparende Diuretika und andere Wirkstoffe, die das Serumkalium erhöhen, anwenden, oder Patienten mit Dehydratation, akuter kardialer Dekompensation oder metabolischer Acidose. Wenn eine gleichzeitige Einnahme der oben genannten Substanzen angebracht ist, ist eine regelmäßige Kontrolle des Serumkaliums notwendig (siehe Abschnitt 4.5).

Neutropenie/Agranulozytose

Neutropenie/Agranulozytose sowie Thrombozytopenie und Anämie wurden selten beobachtet, auch über Knochenmarkdepression wurde berichtet. Zur Erkennung einer möglichen Leukopenie wird eine Kontrolle

der Leukozytenwerte empfohlen. Eine häufigere Überwachung ist ratsam in der Anfangsphase der Behandlung sowie bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, bei Patienten mit gleichzeitig bestehender Kollagenose (z.B. Lupus erythematodes oder Sklerodermie) und allen Patienten, die gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln behandelt werden, die Veränderungen des Blutbildes verursachen können (siehe Abschnitte 4.5 and 4.8).

Ethnische Unterschiede

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

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

Husten

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

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

Vasopressorische Sympathomimetika und andere Wirkstoffe (z.B. Isoproterenol, Dobutamin, Dopamin, Epinephrin), die die antihypertensive Wirkung von Ramipril schwächen können:

Eine regelmäßige Kontrolle des Blutdrucks ist empfehlenswert.

Allopurinol, Immunsuppressiva, Kortikosteroide, Procainamid, Zytostatika und andere Substanzen, die das Blutbild verändern können: erhöhte Wahrscheinlichkeit hämatologischer Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

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

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

Ramipril wird während des ersten Schwangerschaftstrimenons nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4) und ist kontraindiziert während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenons (siehe Ab-

schnitt 4.3).
Die epidemiologische Evidenz bezüglich des Teratogenitätsrisikos nach Exposition mit ACEHemmern 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 antihypertensive 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 (AIIRA) im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenon beim Menschen fetotoxisch wirkt (Nierenfunktionsstörung, Oligohydramnion, Verlangsamung der Schädelossifikation) und beim Neugeborenen toxische Wirkungen (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) auslösen kann (siehe auch Abschnitt 5.3 „Präklinische Daten zur Sicherheit“). Sollte es ab dem zweiten Schwangerschaftstrimenon zu einer Exposition mit einem ACE-Hemmer gekommen sein, werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.
Neugeborene, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, müssen engmaschig im Hinblick auf eine Hypotonie, Oligurie und Hyperkaliämie überwacht werden (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4).
Da keine hinreichenden Daten über die Verwendung von Ramipril während der Stillzeit vorliegen (siehe Abschnitt 5.2), wird Ramipril in der Stillzeit nicht empfohlen. Alternative Behandlungen mit etabliertem Sicherheitsprofil für die Anwendung während der Stillzeit sind vorzuziehen, insbesondere beim Stillen von Neu- oder Frühgeborenen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Durch individuell unterschiedlich auftretende Reaktionen kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maß bei Behandlungsbeginn, nach einer Dosiserhöhung, bei Wechsel des Präparates sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen
Im Sicherheitsprofil von Ramipril sind anhaltender trockener Husten und Reaktionen aufgrund eines Blutdruckabfalls genannt. Zu schweren Nebenwirkungen gehören angioneurotische Ödeme, Hyperkaliämie, Nieren- oder Leberschädigung, Pankreatitis, schwere Hautreaktionen und Neutropenie/Agranulozytose.
Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

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

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmbarem Schweregrad angegeben

	Häufig	***Gelegentlich***	***Selten***	***Sehr selten***	***Nicht bekannt***
Herzerkrankungen		Myokardischämie einschließlich Angina Pectoris oder Myokardinfarkt, Tachykardie, Arrhthmie, Palpationen, periphere Ödeme			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Eosinophilie	Rückgang der Leukozytenzahl (einschließlich Neutropenie oder Agranulozytose) oder der Erythrozytenzahl, verringerte Hämoglobinwerte, Rückgang der Thrombozytenzahl		Knochenmarksdepression, Panzytopenie, hämolytische Anämie
Erkrankungen des Nervensys-	Kopfschmerzen, Schwindel	Vertigo, Parästhesien, Verlust	Tremor, Gleichgewichtsstörun-		Zerebrale Ischämie einschließlich

tems		des Geschmacksinns, Geschmacksstörungen	gen		ischämischer Schlaganfall und transitorischer ischämischer Attacken, Beeinträchtigung der psychomotorischen Fähigkeiten, Gefühl des Brennens, Geruchsstörungen
Augenerkrankungen		Sehstörungen einschließlich verschwommenes Sehen	Konjunktivitis		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Hörstörung, Tinitus		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und des Mediastinums	Trockenen Reizhusten, Bronchitis, Sinusitis, Dyspnoe	Bronchspasmus einschließlich Verschlechterung eines Asthma bronchiale, Schwellung der Nasenschleimhaut			verstopfte Nase, Rhinitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Entzündungen des Magen-Darm-Traktes, Verdauungsstörungen, Bauchschmerzen, Dyspepsie, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen	Pankreatitis (in Ausnahmefällen mit Todesfolge), Anstieg der Pankreasenzyme, angioneurotisches Ödem des Dünndarms, Schmerzen im Oberbauch einschließlich Gastritis, Obstipation, Mundtrockenheit	Glossitis		Stomatitis aphtosa
Erkrankungen der Niere und der Harnwege	Nierenfunktionsstörungen einschließlich akutes Nierenversagen, gesteigerte Diurese, Verschlechterung einer vorbestehenden Proteinurie, Anstieg von Serumharnstoff, Anstieg von Seumkreatinin				
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Exanthem, insbesondere makulopapulös	Angioneurotisches Ödem, in Ausnahmefällen kann die Atemwegsobstruktion aufgrund der Angioödeme tödlich sein; Pruritus, Hyperhidrose	Exfoliative Dermatitis, Urtikaria, Onchyolyse	Photosensibilität	Toxisch epidermale Nekrolyse, Steven- Johnson-Syndrom, Exanthema multiforme, Pemphigus, Verschlimmerung einer Psoriasis, psoriasiforme Dermatitis, pemphi-

					goides oder lichenoides Exanthem oder Enanthem, Alopezie
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskelkrämpfe, Myalgie	Arthralgie			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anstieg des Serumkaliums	Anorexie, Appetitlosigkeit			
Gefäßerkrankungen	Hypotonie, orthostastischer Blutdruckabfall, Synkope	Flush	Gefäßstenose, Hypoperfusion, Vaskulitis		Raynaud-Syndrom
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden	Brustschmerzen, Müdigkeit	Fieber	Asthenie		
Erkrankungen des Immunsystems					Anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen, Anstieg antinukeärer Antikörper
Leber- und Gallenerkrankungen		Erhöhung der Leberenzyme und/oder konjugiertem Bilirubin	Cholestatische Gelbsucht, Leberzellschäden		Akutes Leberversagen, cholestatische oder zytolytische Hepatitis (in Ausnahmefällen mit Todesfolge)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Vorübergehende erektile Impotenz, verminderte Libido			Gynäkomastie
Psychiatrische Erkrankungen		Depressive Verstimmungen, Angst, Nervosität, Unruhe, Schlafstörungen einschließlich Somnolenz	Verwirrtheit		Aufmerksamkeitsstörungen

Kinder und Jugendliche

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

Häufig (≥1/100, <1/10)

Tachykardie, verstopfte Nase, Rhinitis (bei Erwachsenen gelegentlich ≥1/1.000, <1/100).
Konjuntivitis(bei Erwachsenen selten ≥1/10.000, <1/1.000)

Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)

Tremor, Urtikaria (bei Erwachsenen selten ≥1/10.000, <1/1.000).

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Symptome

In Abhängigkeit vom Ausmaß der Überdosierung sind folgende Symptome möglich:
Elektrolytstörungen, schwere Hypotonie, Bewusstseinsstörungen (bis hin zum Koma), Konvulsionen, Paresen, Herzrhythmusstörungen, Bradykardie, Kreislaufschock, Nierenversagen.

Therapie

Bei Überdosierung bzw. Intoxikation richten sich die Therapiemaßnahmen nach Art und Zeitpunkt der Verabreichung sowie nach Art und Schwere der Symptome.
Neben allgemeinen Maßnahmen zur Elimination von Ramipril (z.B. Magenspülung, Verabreichung von Adsorbentien und Natriumsulfat innerhalb von 30 Minuten nach der Einnahme von Ramipril „Interpharm"), müssen unter intensivmedizinischen Bedingungen die vitalen Parameter überwacht bzw. korrigiert werden. Ramipril ist kaum dialysierbar.
Bei Hypotonie sollte sich der Patient hinlegen und ggf. eine Kochsalz- und Volumensubstitution erhalten. Bei Nichtansprechen sollten Katecholamine i.v. gegeben und bei therapierefraktärer Bradykardie eine Schrittmacher-Therapie durchgeführt werden. Kontrollen des Wasser-, Elektrolyt- und des Säuren-Basen-Haushalts sowie des Blutzuckers und der Nierenfunktion müssen ständig erfolgen.
Bei Hypokaliämie ist eine Kaliumsubstitution erforderlich.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: ACE-Hemmer
ATC-Code: C09AA05
Ramipril ist ein Angiotensin-Konversionsenzym (ACE)-Hemmer, der erst durch hepatische Esterasen in seine aktive Form Ramiprilat umgewandelt wird.
Diese Hemmung führt zu einer Verminderung der Bildung von Angiotensin II aus der inaktiven Vorstufe Angiotensin I. Dadurch kommt es zu einer Vasodilatation und somit zur Senkung des Gefäßwiderstands.
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 einer multizentrischen, placebokontrollierten Studie, die 2.006 Patienten nach akutem Myokardinfarkt mit klinischen Symptomen einer Herzinsuffizienz (NYHA II und III) umfasste (AIRE-Studie), konnte durch die Behandlung mit Ramipril die Mortalität signifikant verringert werden.
Bei Patienten mit manifester nicht-diabetischer Nephropathie vermindert Ramipril eine Proteinurie, wodurch in der Folge das Fortschreiten einer Niereninsuffizienz und somit die Entwicklung eines terminalen Nierenversagens (Notwendigkeit einer Dialyse oder Nierentransplantation) verringert wird.
Bei Patienten mit diabetischer Mikroalbuminurie vermindert Ramipril die Ausscheidungsrate von Albumin.
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).

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

Absorption:

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

Distribution:

Das Verteilungsvolumen von Ramipril beträgt etwa 90 Liter, das relative Verteilungsvolumen von Ramiprilat etwa 500 Liter.

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

Metabolismus:

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.

Exrektion:

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

Bei Patienten mit Gallengangsdrainage wurden innerhalb von 24 Stunden nach oraler Einnahme von 5 mg Ramipril ungefähr gleiche Dosisanteile im Urin und in der Gallenflüssigkeit wiedergefunden.

Stillzeit:

Nach oraler Verabreichung einer Einzeldosis Ramipril wurde in der Muttermilch weder Ramipril noch dessen Metaboliden nachgewiesen. Die Wirkung wiederholter Dosen ist jedoch nicht bekannt.

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

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

Bei sehr jungen Ratten, die eine Einzeldosis Ramipril erhielten, wurde irreversible Nierenschädigung beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

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

6.2 Inkompatibilitäten
Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit
2 Jahre

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses
Aluminium/Aluminium Blisterpackung zu 10, 14, 28 und 30 Stück.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in 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
1–25071

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung
29. September 2003 / 29. September 2008

10. Stand der Information
März 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:
Rezept- und apothekenpflichtig