

## FACHINFORMATION

### 1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Ramipril HEXAL 1,25 mg, Tabletten  
Ramipril HEXAL 2,5 mg, Tabletten  
Ramipril HEXAL 5 mg, Tabletten  
Ramipril HEXAL 7,5 mg, Tabletten  
Ramipril HEXAL 10 mg, Tabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

*Ramipril HEXAL 1,25 mg*  
1 Tablette enthält 1,25 mg Ramipril.

*Ramipril HEXAL 2,5 mg*  
1 Tablette enthält 2,5 mg Ramipril.

*Ramipril HEXAL 5 mg*  
1 Tablette enthält 5 mg Ramipril.

*Ramipril HEXAL 7,5 mg*  
1 Tablette enthält 7,5 mg Ramipril.

*Ramipril HEXAL 10 mg*  
1 Tablette enthält 10 mg Ramipril.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

*Ramipril HEXAL 1,25 mg*  
Weiße, oblonge, biplane Tabletten mit beidseitiger Bruchkerbe und der Prägung „R 1,25“ auf einer Seite. Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

*Ramipril HEXAL 2,5 mg*  
Weiße, oblonge, biplane Tabletten mit beidseitiger Bruchkerbe und der Prägung „R 2,5“ auf einer Seite. Die Tablette kann in 2 gleiche Dosen geteilt werden.

*Ramipril HEXAL 5 mg*  
Weiße, oblonge, biplane Tabletten mit beidseitiger Bruchkerbe und der Prägung „R 5“ auf einer Seite. Die Tablette kann in 2 gleiche Dosen geteilt werden.

*Ramipril HEXAL 7,5 mg*  
Weiße, oblonge, biplane Tabletten mit 2 beidseitigen parallelen Bruchkerben und der Prägung „R“ auf einer Seite in der Mitte. Die Tablette kann in 3 gleiche Dosen geteilt werden.

*Ramipril HEXAL 10 mg*  
Weiße, oblonge, biplane Tabletten mit beidseitiger Bruchkerbe und auf einer Seite mit der Prägung „R 10“ gekennzeichnet. Die Tablette kann in 2 gleiche Dosen geteilt werden.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

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

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

##### **Erwachsene**

##### Mit Diuretika behandelte Patienten

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

Falls möglich, sollte das Diuretikum 2-3 Tage vor Beginn der Therapie mit Ramipril HEXAL abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

##### **Hypertonie**

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

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

##### Anfangsdosis

Die Behandlung mit Ramipril HEXAL sollte einschleichend begonnen werden. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 2,5 mg Ramipril täglich.

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

##### Dosiseinstellung und Erhaltungsdosis

Die Dosis kann in Intervallen von 2-4 Wochen verdoppelt werden, um die Zielvorgabe des Blutdrucks schrittweise zu erreichen. Die zulässige Höchstdosis Ramipril HEXAL beträgt 10 mg täglich. Die Dosis wird üblicherweise 1-mal täglich eingenommen.

##### **Kardiovaskuläre Prävention**

##### Anfangsdosis

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 2,5 mg Ramipril 1-mal täglich.

## Dosiseinstellung und Erhaltungsdosis

Die Dosis wird abhängig von der Verträglichkeit des Wirkstoffs schrittweise gesteigert. Empfohlen wird eine Dosisverdoppelung nach 1-2 Behandlungswochen und - nach weiteren 2-3 Wochen - eine Erhöhung auf die angestrebte Erhaltungsdosis von 10 mg Ramipril 1-mal täglich.

Siehe auch die Dosierung bei Patienten unter Diuretika weiter oben.

## **Behandlung von Nierenerkrankungen**

### Patienten mit Diabetes und Mikroalbuminurie

#### Anfangsdosis

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 1,25 mg Ramipril 1-mal täglich.

#### Dosiseinstellung und Erhaltungsdosis

Die Dosis wird abhängig von der Verträglichkeit des Wirkstoffs schrittweise gesteigert. Empfohlen wird eine Verdoppelung der 1-mal täglich verabreichten Dosis auf 2,5 mg Ramipril nach 2 Wochen und auf 5 mg Ramipril nach weiteren 2 Wochen.

### Patienten mit Diabetes und zusätzlich mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor

#### Anfangsdosis

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 2,5 mg Ramipril 1-mal täglich.

#### Dosiseinstellung und Erhaltungsdosis

Die Dosis wird abhängig von der Verträglichkeit des Wirkstoffs schrittweise gesteigert. Empfohlen wird eine Verdoppelung der Tagesdosis auf 5 mg Ramipril nach 1-2 Wochen und dann auf 10 mg Ramipril nach weiteren 2-3 Wochen. Die angestrebte Tagesdosis beträgt 10 mg Ramipril.

### Patienten mit nicht diabetischer Nephropathie und einer Makroproteinurie $\geq 3$ g/Tag

#### Anfangsdosis

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 1,25 mg Ramipril 1-mal täglich.

#### Dosiseinstellung und Erhaltungsdosis

Die Dosis wird abhängig von der Verträglichkeit des Wirkstoffs schrittweise gesteigert. Empfohlen wird eine Verdoppelung der 1-mal täglich verabreichten Dosis auf 2,5 mg Ramipril nach 2 Wochen und auf 5 mg Ramipril nach weiteren 2 Wochen.

## **Symptomatische Herzinsuffizienz**

### Anfangsdosis

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

### Dosiseinstellung und Erhaltungsdosis

Ramipril HEXAL sollte durch Verdoppelung der Dosis alle 1-2 Wochen bis auf eine Tageshöchstdosis von 10 mg Ramipril eingestellt werden. Es empfiehlt sich, die Dosis auf 2 Gaben täglich aufzuteilen.

## **Sekundäre Prävention nach akutem Myokardinfarkt mit Herzinsuffizienz**

### Anfangsdosis

Die Anfangsdosis beträgt 2,5 mg Ramipril 2-mal täglich und wird klinisch und hämodynamisch stabilen Patienten 48 Stunden nach dem Myokardinfarkt 3 Tage lang verabreicht. Wird die Anfangsdosis von 2,5 mg Ramipril nicht vertragen, so sollte 2 Tage lang eine Dosis von 1,25 mg Ramipril 2-mal täglich verabreicht werden, ehe die Dosis auf 2,5 mg Ramipril und 5 mg Ramipril 2-mal täglich erhöht wird. Ist eine Dosissteigerung auf 2,5 mg Ramipril 2-mal täglich nicht möglich, muss die Behandlung abgebrochen werden.

Siehe auch die Dosierung bei Patienten unter Diuretika auf Seite 2.

### Dosiseinstellung und Erhaltungsdosis

Die Tagesdosis wird anschließend durch Verdoppelung der Dosis in Intervallen von 1-3 Tagen bis zum Erreichen der angestrebten Erhaltungsdosis von 5 mg Ramipril 2-mal täglich gesteigert. Die Erhaltungsdosis wird, wenn möglich, auf 2 Gaben pro Tag verteilt.

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

## **Besondere Patientengruppen**

### Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

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

### Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (siehe Abschnitt 5.2)

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

### Ältere Patienten

Insbesondere bei sehr alten und gebrechlichen Patienten sollte die Anfangsdosis niedriger sein und die anschließende Doseinstellung allmählicher vorgenommen werden, da die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen höher ist. Es sollte eine niedrigere Anfangsdosis von 1,25 mg Ramipril erwogen werden.

### Kinder und Jugendliche

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

## **Art der Anwendung**

### Zum Einnehmen

Es wird empfohlen, Ramipril HEXAL täglich zur selben Tageszeit einzunehmen.

Ramipril HEXAL kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden, da die Bioverfügbarkeit nicht durch Nahrungsaufnahme beeinflusst wird (siehe Abschnitt 5.2).

Ramipril HEXAL muss mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden. Es darf nicht zerkaut oder zerstoßen werden.

## **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder andere ACE-Hemmer (ACE = Angiotensin-Converting-Enzyme)
- Angioödem in der Vorgeschichte (hereditär, idiopathisch oder früheres Angioödem aufgrund der Einnahme von ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten [AIIRAs])
- gleichzeitige Anwendung einer Sacubitril/Valsartan-Therapie. Die Behandlung mit Ramipril darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5).
- extrakorporale Behandlungen, bei denen es zu einem Kontakt zwischen Blut und negativ geladenen Oberflächen kommt (siehe Abschnitt 4.5)
- signifikante beidseitige Nierenarterienstenose oder Nierenarterienstenose bei nur einer funktionsfähigen Niere
- Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Ramipril darf nicht bei hypotensiven oder hämodynamisch instabilen Patienten angewendet werden.

- Die gleichzeitige Anwendung von Ramipril HEXAL mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion ( $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

### Besondere Patientengruppen

#### Schwangerschaft

Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere erfolgen. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit ACE-Hemmern unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (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 1. Mal oder erstmals gleichzeitig mit einem Diuretikum verabreicht wird oder bei der 1. 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 2. funktionsfähigen Niere
- Patienten mit manifestem oder latentem Flüssigkeits- oder Salzangel (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 Salzangel 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 1 Tag vor einer Operation abubrechen.

### 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.

### Angioödem

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

Dieses Risiko für das Auftreten von Angioödem kann bei Patienten erhöht sein, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, die Angioödem verursachen können, wie z. B. mTOR (mammalian target of rapamycin)-Inhibitoren (z. B. Temsirolimus, Everolimus, Sirolimus), Vildagliptin oder Neprilysin-(NEP-)Inhibitoren (wie z. B. Racecadotril).

Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Sacubitril/Valsartan ist wegen des erhöhten Risikos eines Angioödems kontraindiziert. Eine Behandlung mit Sacubitril/Valsartan darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Ramipril begonnen werden. Eine Behandlung mit Ramipril darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

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

Bei Auftreten eines Angioödems ist die Behandlung mit Ramipril HEXAL abzubrechen. Es ist sofort eine Notfallbehandlung einzuleiten. Der Patient ist mindestens 12-24 Stunden zu beobachten und erst nach vollständigem Rückgang der Symptome zu entlassen.

Bei Patienten unter ACE-Hemmern, wie Ramipril HEXAL, wurde über intestinale Angioödeme 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 HEXAL erwogen werden.

### **Überwachung der Elektrolyte: Serumkalium/Hyperkaliämie**

ACE-Hemmer können eine Hyperkaliämie bewirken, da sie die Freisetzung von Aldosteron verhindern. Die Wirkung ist im Allgemeinen bei Patienten mit normaler Nierenfunktion nicht bedeutsam. Allerdings kann es bei Patienten mit einer beeinträchtigten Nierenfunktion und/oder bei Patienten, die Kalium-Ergänzungsmittel (einschließlich Salzersatzmittel), kaliumsparende Diuretika, Trimethoprim oder Cotrimoxazol (auch als Trimethoprim/Sulfamethoxazol bekannt) und insbesondere Aldosteron-Antagonisten oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker einnehmen, zu einer Hyperkaliämie kommen. Zu Patienten, bei denen das Risiko einer Hyperkaliämie besteht, gehören Ältere (> 70 Jahre), nicht oder unzureichend behandelte Diabetiker und Patienten, die andere Wirkstoffe, die das Serumkalium erhöhen, anwenden, oder Patienten mit Dehydratation, akuter kardialer Dekompensation oder metabolischer Azidose.

Kaliumsparende Diuretika und Angiotensin-Rezeptor-Blocker sollten bei Patienten, die ACE-Hemmer erhalten, mit Vorsicht angewendet werden. Serumkalium und Nierenfunktion sind zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).

### **Überwachung der Elektrolyte: Hyponatriämie**

Das Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) und eine nachfolgende Hyponatriämie wurden bei einigen mit Ramipril behandelten Patienten beobachtet. Es wird empfohlen, die Serumnatriumspiegel bei älteren Patienten und bei anderen Patienten mit dem Risiko einer Hyponatriämie regelmäßig zu kontrollieren.

### **Neutropenie/Agranulozytose**

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

### **Ethnische Unterschiede**

ACE-Hemmer verursachen bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe häufiger Angioödeme 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 Differentialdiagnose 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.

## Natrium

Dieses Arzneimittel enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

### Kontraindizierte Kombinationen

Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Sacubitril/Valsartan ist kontraindiziert, da dies das Risiko für Angioödem erhöht (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Die Behandlung mit Ramipril darf erst 36 Stunden nach Einnahme der letzten Dosis einer Sacubitril/Valsartan-Therapie begonnen werden. Eine Sacubitril/Valsartan-Therapie darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis von Ramipril begonnen werden.

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

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

Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) durch gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren im Vergleich zur Anwendung einer einzelnen Substanz, die auf das RAAS wirkt, mit einer höheren Rate an unerwünschten Ereignissen wie Hypotonie, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einhergeht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

### Kombinationen, die besondere Vorsicht erfordern

#### Kaliumsparende Diuretika, Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzmittel

Obwohl der Serumkaliumwert üblicherweise im Normbereich bleibt, kann bei einigen Patienten, die mit Ramipril behandelt werden, eine Hyperkaliämie auftreten. Kaliumsparende Diuretika (z. B. Spironolacton, Triamteren oder Amilorid), Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzmittel können zu einem signifikanten Anstieg des Serumkaliums führen.

Vorsicht ist auch geboten, wenn Ramipril zusammen mit anderen Mitteln gegeben wird, die das Serumkalium erhöhen, wie Trimethoprim und Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol), weil Trimethoprim bekanntermaßen wie ein kaliumsparendes Diuretikum wie Amilorid wirkt. Deshalb wird die Kombination von Ramipril mit den vorgenannten Arzneimitteln nicht empfohlen. Wenn die gleichzeitige Anwendung angezeigt ist, muss sie mit Vorsicht und unter regelmäßiger Kontrolle des Serumkaliums erfolgen.

Andere Wirkstoffe, die das Serumkalium erhöhen (wie Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, Tacrolimus, Ciclosporin)  
Es kann zum Auftreten einer Hyperkaliämie kommen. Daher muss das Serumkalium engmaschig überwacht werden.



## Ciclosporin

Bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und Ciclosporin kann eine Hyperkaliämie auftreten. Es wird empfohlen, das Serumkalium zu überwachen.

## Heparin

Bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und Heparin kann eine Hyperkaliämie auftreten. Es wird empfohlen, das Serumkalium zu überwachen.

## 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 HEXAL 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 Lithium-Ausscheidung herabsetzen, sodass die toxische Wirkung von Lithium zunehmen kann. Es ist eine regelmäßige Kontrolle des Lithium-Serumspiegels erforderlich.

## Antidiabetika einschließlich Insulin

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

## Nichtsteroidale Antiphlogistika und Acetylsalicylsäure (NSAR)

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

## Arzneimittel, die das Risiko eines Angioödems erhöhen

### mTOR-Inhibitoren oder Vildagliptin

Bei Patienten, die mit Begleitmedikamenten wie mTOR-Inhibitoren (z. B. Temsirolimus, Everolimus, Sirolimus) oder Vildagliptin behandelt werden, besteht ein erhöhtes Risiko für Angioödeme. Bei Therapiebeginn ist Vorsicht angebracht (siehe Abschnitt 4.4).

## Neprilysin-(NEP-)Inhibitoren

Ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Angioödemem wurde bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und NEP-Inhibitoren (wie z. B. Racecadotril) berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

## Sacubitril/Valsartan

Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Sacubitril/Valsartan ist wegen des erhöhten Risikos eines Angioödems kontraindiziert. (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### **Schwangerschaft**

Die Anwendung von ACE-Hemmern in der Schwangerschaft ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Behandlung mit ACE-Hemmern unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit ACE-Hemmern während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters fetotoxische Effekte (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und neonatal-toxische Effekte (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) haben kann (siehe auch Abschnitt 5.3). Im Falle einer Exposition mit ACE-Hemmern ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nieren und des Schädels empfohlen.



Säuglinge, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, sollten häufig wiederholt auf Hypotonie untersucht werden (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4).

## Stillzeit

Da ungenügende Erkenntnisse zur Anwendung von Ramipril in der Stillzeit vorliegen, wird Ramipril HEXAL nicht empfohlen. Eine alternative antihypertensive Therapie mit einem besser geeigneten Sicherheitsprofil bei Anwendung in der Stillzeit ist vorzuziehen, insbesondere wenn Neugeborene oder Frühgeborene gestillt werden.

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

Einige Nebenwirkungen (z. B. Symptome eines niedrigen Blutdrucks wie Schwindel) können die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit des Patienten einschränken und stellen somit in Situationen, in denen diese Fähigkeiten von besonderer Bedeutung sind (z. B. Führen eines Fahrzeugs oder Bedienen von Maschinen), ein Risiko dar. Dies gilt insbesondere zu Beginn der Behandlung oder bei einem Wechsel des Präparats. Das Führen eines Fahrzeugs oder das Bedienen von Maschinen ist mehrere Stunden nach der 1. Dosis oder nachfolgenden Dosiserhöhungen nicht ratsam.

## 4.8 Nebenwirkungen

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Im Sicherheitsprofil von Ramipril sind anhaltender trockener Husten und Reaktionen aufgrund eines Blutdruckabfalls genannt. Zu schweren Nebenwirkungen gehören Angioödeme, Hyperkaliämie, Nieren- oder Leberschädigung, Pankreatitis, schwere Hautreaktionen und Neutropenie/Agranulozytose.

### Tabellarische Darstellung der Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

|               |                                                                    |
|---------------|--------------------------------------------------------------------|
| Sehr häufig   | (≥ 1/10)                                                           |
| Häufig        | (≥ 1/100 bis < 1/10)                                               |
| Gelegentlich  | (≥ 1/1.000 bis < 1/100)                                            |
| Selten        | (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)                                         |
| Sehr selten   | (< 1/10.000)                                                       |
| Nicht bekannt | (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) |

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

|                                                     | Häufig | Gelegentlich                                                                                                                | Selten                                                                                                                                                              | Sehr selten | Nicht bekannt                                            |
|-----------------------------------------------------|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|----------------------------------------------------------|
| <b>Herzerkrankungen</b>                             |        | Myokardischämie einschließlich Angina pectoris oder Myokardinfarkt, Tachykardie, Arrhythmie, Palpitationen, periphere Ödeme |                                                                                                                                                                     |             |                                                          |
| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b> |        | Eosinophilie                                                                                                                | Rückgang der Leukozytenzahl (einschließlich Neutropenie oder Agranulozytose) oder der Erythrozytenzahl, verringerte Hämoglobinkwerte, Rückgang der Thrombozytenzahl |             | Knochenmarkdepression, Panzytopenie, hämolytische Anämie |



|                                                                   | Häufig                                                                                                              | Gelegentlich                                                                                                                                                                                  | Selten                          | Sehr selten | Nicht bekannt                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>                             | Kopfschmerzen, Schwindel                                                                                            | Vertigo, Parästhesien, Verlust des Geschmackssinns, Geschmacksstörungen                                                                                                                       | Tremor, Gleichgewichtsstörungen |             | zerebrale Ischämie einschließlich ischämischem Schlaganfall und transitorischen ischämischen Attacken, Beeinträchtigung der psychomotorischen Fähigkeiten, Gefühl des Brennens, Geruchsstörungen |
| <b>Augenerkrankungen</b>                                          |                                                                                                                     | Sehstörungen einschließlich verschwommenem Sehen                                                                                                                                              | Konjunktivitis                  |             |                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>                   |                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                               | Hörstörungen, Tinnitus          |             |                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b> | trockener Reizhusten, Bronchitis, Sinusitis, Dyspnoe                                                                | Bronchospasmus einschließlich Verschlechterung eines Asthma bronchiale, Schwellungen der Nasenschleimhaut                                                                                     |                                 |             |                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                    | Entzündungen des Magen-Darm-Traktes, Verdauungsstörungen, Bauchschmerzen, Dyspepsie, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen | Pankreatitis (in Ausnahmefällen mit Todesfolge), Anstieg der Pankreasenzyme, Angioödem des Dünndarms, Schmerzen im Oberbauch einschließlich Gastritis, Obstipation, Mundtrockenheit           | Glossitis                       |             | Stomatitis aphthosa                                                                                                                                                                              |
| <b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>                       |                                                                                                                     | Nierenfunktionsstörungen einschließlich akutem Nierenversagen, gesteigerte Diurese, Verschlechterung einer vorbestehenden Proteinurie, Anstieg von Serumharnstoff, Anstieg von Serumkreatinin |                                 |             |                                                                                                                                                                                                  |

|                                                                     | Häufig                                              | Gelegentlich                                                                                                          | Selten                                        | Sehr selten       | Nicht bekannt                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>           | Exanthem, insbesondere makulopapulös                | Angioödem, in Ausnahmefällen kann die Atemwegsobstruktion aufgrund der Angioödem tödlich sein; Pruritus, Hyperhidrose | exfoliative Dermatitis, Urtikaria, Onycholyse | Photosensibilität | toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, Pemphigus, Verschlimmerung einer Psoriasis, psoriasiforme Dermatitis, pemphigoides oder lichenoides Exanthem oder Enanthem, Alopezie |
| <b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>       | Muskelkrämpfe, Myalgie                              | Arthralgie                                                                                                            |                                               |                   |                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Endokrine Erkrankungen</b>                                       |                                                     |                                                                                                                       |                                               |                   | Syndrom der inadäquaten antidiuretischen Hormonsekretion (SIADH)                                                                                                                                                  |
| <b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>                        | Anstieg des Serumkaliums                            | Anorexie, Appetitlosigkeit                                                                                            |                                               |                   | Abfall des Serumnatriums                                                                                                                                                                                          |
| <b>Gefäßkrankungen</b>                                              | Hypotonie, orthostatischer Blutdruckabfall, Synkope | Flush                                                                                                                 | Gefäßstenose, Hypoperfusion, Vaskulitis       |                   | Raynaud-Syndrom                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b> | Brustschmerzen, Müdigkeit                           | Fieber                                                                                                                | Asthenie                                      |                   |                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Erkrankungen des Immunsystems</b>                                |                                                     |                                                                                                                       |                                               |                   | anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen, Anstieg antinukleärer Antikörper                                                                                                                                  |
| <b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>                                |                                                     | Erhöhung von Leberenzymen und/oder konjugiertem Bilirubin                                                             | cholestatische Gelbsucht, Leberzellschäden    |                   | akutes Leberversagen, cholestatische oder zytolytische Hepatitis (in Ausnahmefällen mit Todesfolge)                                                                                                               |
| <b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>        |                                                     | vorübergehende erektile Impotenz, verminderte Libido                                                                  |                                               |                   | Gynäkomastie                                                                                                                                                                                                      |

|                                    | Häufig | Gelegentlich                                                                                  | Selten       | Sehr selten | Nicht bekannt            |
|------------------------------------|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------------|--------------------------|
| <b>Psychiatrische Erkrankungen</b> |        | 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 2-16 Jahren in 2 klinischen Studien untersucht. Während die Art und der Schweregrad der Nebenwirkungen ähnlich wie bei Erwachsenen sind, ist die Häufigkeit der folgenden Nebenwirkungen bei Kindern höher:

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

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

## Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
Abt. Pharmakovigilanz  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
D-53175 Bonn  
Website: <https://www.bfarm.de>

anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

### Symptome

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

### Therapiemaßnahmen

Der Patient muss engmaschig überwacht werden. Die Therapie ist symptomatisch und unterstützend. Zu hilfreichen Maßnahmen gehören eine primäre Detoxifikation (Magenspülung, Gabe eines Adsorptionsmittels) und Maßnahmen zur Wiederherstellung des hämodynamischen Gleichgewichts, wie die Gabe von  $\alpha_1$ -adrenergen Agonisten oder Angiotensin II (Angiotensinamid). Ramiprilat, der aktive Metabolit von Ramipril, ist kaum dialysierbar.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

## **Wirkmechanismus**

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

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

## **Pharmakodynamische Wirkungen**

### Antihypertensive Eigenschaften

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

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

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

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

### Herzinsuffizienz

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

## **Klinische Wirksamkeit und Sicherheit**

### Kardiovaskuläre Prävention/Nephroprotektion

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

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

## Die HOPE-Studie: die wichtigsten Ergebnisse

|                                                             | Ramipril         | Placebo          | relatives Risiko<br>(Konfidenzintervall 95 %) | p-Wert            |
|-------------------------------------------------------------|------------------|------------------|-----------------------------------------------|-------------------|
|                                                             | %                | %                |                                               |                   |
| <b>alle Patienten</b>                                       | <b>N = 4.645</b> | <b>N = 4.652</b> |                                               |                   |
| <b>im primären Endpunkt<br/>zusammengefasste Ereignisse</b> | <b>14,0</b>      | <b>17,8</b>      | <b>0,78 (0,70-0,86)</b>                       | <b>&lt; 0,001</b> |
| Myokardinfarkt                                              | 9,9              | 12,3             | 0,80 (0,70-0,90)                              | < 0,001           |
| kardiovaskulär bedingter Tod                                | 6,1              | 8,1              | 0,74 (0,64-0,87)                              | < 0,001           |
| zerebraler Insult                                           | 3,4              | 4,9              | 0,68 (0,56-0,84)                              | < 0,001           |
| <b>sekundäre Endpunkte</b>                                  |                  |                  |                                               |                   |
| Tod beliebiger Ursache                                      | 10,4             | 12,2             | 0,84 (0,75-0,95)                              | 0,005             |
| Revaskularisierung                                          | 16,0             | 18,3             | 0,85 (0,77-0,94)                              | 0,002             |
| Krankenhausaufenthalt wegen<br>instabiler Angina            | 12,1             | 12,3             | 0,98 (0,87-1,10)                              | NS                |
| Krankenhausaufenthalt wegen<br>Herzinsuffizienz             | 3,2              | 3,5              | 0,88 (0,70-1,10)                              | 0,25              |
| diabetesbedingte Komplikationen                             | 6,4              | 7,6              | 0,84 (0,72-0,98)                              | 0,03              |

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

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

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

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

### Sekundäre Prävention nach akutem Myokardinfarkt

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

## Duale Blockade 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).

## Kinder und Jugendliche

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

Dieser Effekt wurde nicht in einer 4-wöchigen, randomisierten, doppelblinden Dosisescalationsstudie mit Absetzversuch bei 218 pädiatrischen Patienten im Alter von 6-16 Jahren (75 % primäre Hypertonie) beobachtet, in der sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruck einen mäßigen Rebound-Effekt zeigte, jedoch keine statistisch signifikante Rückkehr zum Ausgangswert. Dies galt für alle 3 geprüften Dosierungen (niedrige Dosis [0,625-2,5 mg], mittlere Dosis [2,5-10 mg] oder hohe Dosis [5-20 mg] Ramipril basierend auf dem Körpergewicht). Ramipril hatte keine lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung bei den untersuchten Kindern und Jugendlichen.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### **Pharmakokinetik und Metabolisierung**

#### Resorption

Ramipril wird nach oraler Anwendung schnell aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert: Maximale Ramipril-Plasmakonzentrationen werden innerhalb von 1 Stunde erzielt. Unter Berücksichtigung der Recovery im Urin beträgt die Resorption mindestens 56 % und wird durch die Gegenwart von Nahrungsmitteln im Magen-Darm-Trakt nicht wesentlich beeinflusst. Die Bioverfügbarkeit des aktiven Metaboliten Ramiprilat nach oraler Gabe von 2,5 und 5 mg Ramipril beträgt etwa 45 %.

Die maximalen Plasmakonzentrationen des einzigen aktiven Metaboliten von Ramipril, Ramiprilat, werden innerhalb von 2-4 Stunden nach der Einnahme von Ramipril erreicht. Steady-State-Plasmakonzentrationen von Ramiprilat werden nach 1-mal täglicher Einnahme üblicher Ramipril-Dosen nach etwa 4 Behandlungstagen erreicht.

#### Verteilung

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

#### Biotransformation

Ramipril wird fast vollständig zu Ramiprilat sowie dem Diketopiperazinester, der Diketopiperazinsäure und den Glucuroniden von Ramipril und Ramiprilat metabolisiert.



## Elimination

Die Ausscheidung der Metaboliten erfolgt vorwiegend renal.

Die Ramiprilat-Plasmakonzentrationen nehmen polyphasisch ab. Aufgrund der starken, sättigungsfähigen Bindung an ACE und der langsamen Abspaltung vom Enzym zeigt Ramiprilat bei sehr niedrigen Plasmakonzentrationen eine verlängerte terminale Eliminationsphase.

Die effektive Halbwertszeit von Ramiprilat beträgt nach wiederholter 1-mal täglicher Gabe von 5-10 mg Ramipril 13-17 Stunden und länger bei der Gabe der niedrigeren Dosen (1,25-2,5 mg). Dieser Unterschied beruht auf der Sättigungskapazität der Enzym-Ramiprilat-Bindung.

## *Stillzeit*

Nach einer oralen Einzeldosis von 10 mg Ramipril konnte eine Konzentration von Ramipril oder dessen Metabolit in der Muttermilch nicht nachgewiesen werden. Die Auswirkungen nach Mehrfachdosen sind jedoch nicht bekannt.

## *Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.2)*

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die renale Ausscheidung von Ramiprilat vermindert, wobei sich die renale Ramiprilat-Clearance proportional zur Kreatinin-Clearance verhält. Daraus resultieren erhöhte Ramiprilat-Plasmakonzentrationen, die langsamer abnehmen als bei Nierengesunden.

## *Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2)*

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion verzögert sich die Aktivierung von Ramipril zu Ramiprilat aufgrund der geringeren Aktivität von hepatischen Esterasen. Diese Patienten weisen erhöhte Ramipril-Serumspiegel auf. Die maximale Plasmakonzentration von Ramiprilat ist bei diesen Patienten jedoch mit der von Lebergesunden identisch.

## *Kinder und Jugendliche*

Das pharmakokinetische Profil von Ramipril wurde bei 30 pädiatrischen Patienten mit Hypertonie im Alter von 2-16 Jahren und einem Körpergewicht  $\geq 10$  kg untersucht. Nach Dosen von 0,05-0,2 mg/kg wurde Ramipril schnell und umfangreich zu Ramiprilat metabolisiert. Maximale Plasmaspiegel von Ramiprilat traten innerhalb von 2-3 Stunden auf. Die Ramiprilat-Ausscheidung korrelierte stark mit dem Logarithmus des Körpergewichts ( $p < 0,01$ ) und mit der Dosis ( $p < 0,001$ ). Die Clearance und das Verteilungsvolumen stiegen mit steigendem Kindesalter bei jeder Dosisgruppe an. Die Dosis von 0,05 mg/kg führte bei Kindern zu einer vergleichbaren Wirkstoffexposition wie 5 mg Ramipril bei Erwachsenen. Die Dosis von 0,2 mg/kg resultierte bei Kindern in einer höheren Wirkstoffexposition als die für Erwachsene empfohlene Maximaldosis von 10 mg pro Tag.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Die orale Gabe von Ramipril bei Nagern und Hunden zeigte keine akute Toxizität.

Studien mit chronischer oraler Gabe bei Ratten, Hunden und Affen ergaben Anzeichen von Elektrolytverschiebungen im Plasma und Blutbildveränderungen bei allen 3 Spezies.

Bei Hunden und Affen wurde ab einer Tagesdosis von 250 mg/kg Körpergewicht als Ausdruck der pharmakodynamischen Aktivität von Ramipril eine erhebliche Vergrößerung des juxtaglomerulären Apparats beobachtet. Tagesdosen von 2, 2,5 und 8 mg/kg Körpergewicht zeigten bei Ratten, Hunden bzw. Affen gute Verträglichkeit ohne Nebenwirkungen. Bei sehr jungen Ratten wurde eine irreversible Nierenschädigung nach einmaliger Ramipril-Gabe beobachtet.

Studien zur Reproduktionstoxizität an Ratten, Kaninchen und Affen ergaben keine teratogenen Eigenschaften.

Weder bei männlichen noch bei weiblichen Ratten wurde die Fertilität beeinträchtigt.

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

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

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- mikrokristalline Cellulose
- Hypromellose
- Natriumhydrogencarbonat
- Natriumstearyl fumarat (Ph.Eur.)
- vorverkleisterte Stärke (Mais)

### 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-Blisterpackungen

Packungen mit 20, 50 und 100 Tabletten

*Zusätzlich für Ramipril HEXAL 5 mg/- 10 mg*

Packungen mit 98 Tabletten

*Zusätzlich für Ramipril HEXAL 1,25 mg/- 2,5 mg/- 5 mg/- 10 mg*

HDPE-Kunststoffflaschen

Packungen mit 100 Tabletten (Schüttware)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

## 7. INHABER DER ZULASSUNGEN

Hexal AG

Industriestraße 25

83607 Holzkirchen

Telefon: (08024) 908-0

Telefax: (08024) 908-1290

E-Mail: medwiss@hexal.com



## 8. ZULASSUNGSNUMMERN

*Ramipril HEXAL 1,25 mg*  
53329.00.00

*Ramipril HEXAL 2,5 mg*  
53329.01.00

*Ramipril HEXAL 5 mg*  
53329.02.00

*Ramipril HEXAL 7,5 mg*  
53329.03.00

*Ramipril HEXAL 10 mg*  
53329.04.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen: 09. März 2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen: 05. August 2010

## 10. STAND DER INFORMATION

November 2024

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig