

### 1. Bezeichnung des Arzneimittels

Ramiplus AL 5 mg/12,5 mg Tabletten

### 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Tablette enthält 5 mg Ramipril und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 1,52 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. Darreichungsform

Tablette

Rosafarbene, flache, oblonge Tablette mit einseitiger Bruchkerbe und Prägung „R2“.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

### 4. Klinische Angaben

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der Hypertonie.

Die Anwendung der fixen Kombination ist für Patienten indiziert, deren Blutdruck mit einer Ramipril- oder Hydrochlorothiazid-Monotherapie nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

##### Erwachsene

Die Dosis wird entsprechend dem Patientenprofil (siehe Abschnitt 4.4) und den Blutdruckwerten individuell eingestellt. Die Anwendung der fixen Kombination Ramipril und Hydrochlorothiazid wird üblicherweise erst nach vorangegangener individueller Dosiseinstellung mit den Einzelsubstanzen empfohlen.

Zu Behandlungsbeginn wird Ramiplus AL in der niedrigstmöglichen Dosis verabreicht. Falls erforderlich, kann die Dosis schrittweise erhöht werden, um die Zielvorgabe des Blutdrucks zu erreichen. Die zulässigen Höchstdosen betragen 10 mg Ramipril und 25 mg Hydrochlorothiazid täglich.

##### Besondere Patientengruppen

##### Mit Diuretika behandelte Patienten

Bei Patienten unter Diuretika ist Vorsicht geboten, da es zu Beginn der Therapie zu einer Hypotonie kommen kann. Deswegen sollte vor Beginn einer Behandlung mit Ramiplus AL eine Verringerung der Dosis oder ein Absetzen des Diuretikums erwogen werden.

Wenn ein Absetzen der Behandlung nicht möglich ist, wird empfohlen, die Behandlung mit der niedrigsten möglichen Dosierung von Ramipril (1,25 mg täglich) in einer freien Kombination zu beginnen. Anschließend wird ein Wechsel zu einer Initialdosis von nicht mehr als 2,5 mg Ramipril/12,5 mg Hydrochlorothiazid empfohlen.

##### Eingeschränkte Nierenfunktion

Wegen des Bestandteils Hydrochlorothiazid ist Ramiplus AL bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist möglicherweise eine niedrigere Dosis Ramiplus AL angebracht. Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 60 ml/min sollten nach einer Ramipril-Monotherapie nur mit der niedrigsten Dosis der fixen Kombination Ramipril und Hydrochlorothiazid behandelt werden. Die zulässigen Höchstdosen betragen 5 mg Ramipril und 25 mg Hydrochlorothiazid täglich.

##### Eingeschränkte Leberfunktion

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

##### Ältere Patienten

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

##### Kinder und Jugendliche

Ramiplus AL wird für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren aufgrund nicht ausreichender Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit nicht empfohlen.

##### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Es wird empfohlen, Ramiplus AL einmal täglich zur selben Tageszeit, vorzugsweise morgens, einzunehmen.

Ramiplus AL kann vor, während oder nach den Mahlzeiten eingenommen werden, da die Bioverfügbarkeit nicht durch Nahrungsaufnahme beeinflusst wird (siehe Abschnitt 5.2).

Ramiplus AL muss mit Flüssigkeit geschluckt werden. Die Tablette darf nicht zerkaut oder zerstoßen werden.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder andere ACE-Hemmer (ACE = Angiotensin Converting Enzyme), andere Thiaziddiuretika, Sulfonamide oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- angioneurotisches Ödem in der Vorgeschichte (hereditär, idiopathisch oder früheres Angioödem aufgrund der Einnahme von ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten),
- extrakorporale Behandlungen, bei denen es zu einem Kontakt zwischen Blut und negativ geladenen Oberflächen kommt (siehe Abschnitt 4.5),
- signifikante beidseitige Nierenarterienstenose oder einseitige Nierenarterienstenose bei nur einer funktionsfähigen Niere,
- zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6),
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6),
- schwere Einschränkung der Nierenfunktion mit einer Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min bei nicht dialysierten Patienten,

- klinisch relevante Elektrolytstörungen, die sich im Laufe der Behandlung mit Ramiplus AL verschlechtern können (siehe Abschnitt 4.4),
- schwere Einschränkung der Leberfunktion, hepatische Enzephalopathie
- Die gleichzeitige Anwendung von Ramiplus AL mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).
- gleichzeitige Anwendung einer Sacubitril/Valsartan-Therapie. Die Behandlung mit Ramiplus AL darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5).

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Besondere Patientengruppen

##### 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 erhöhte Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, die eine ärztliche Überwachung mit Kontrolle des Blutdrucks erfordert, ist z.B. bei folgenden Patienten zu erwarten:
    - Patienten mit schwerer Hypertonie,
    - Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz,
    - Patienten mit hämodynamisch relevanter linksventrikulärer Ein- oder Ausflussbehinderung (z.B. Aorten- oder Mitralklappenstenose),
    - Patienten mit einseitiger Nierenarterienstenose und einer zweiten funktionsfähigen Niere,
    - Patienten mit manifestem oder latenter Flüssigkeits- oder Salzverlust (einschließlich Patienten unter Diuretika),
    - Patienten mit Leberzirrhose und/oder Aszites,
    - Patienten, bei denen ein größerer operativer Eingriff durchgeführt wird oder während einer Anästhesie mit Arzneimitteln, die eine Hypotonie verursachen können.
- Vor Beginn der Behandlung ist es generell empfehlenswert, eine Dehydratation, Hypovolämie oder einen Salzverlust auszugleichen (bei Patienten mit Herzinsuffizienz sind diese Maßnahmen jedoch sorgfältig gegenüber dem Risiko einer Volumenüberlastung abzuwägen).
- Operationen. Es wird empfohlen, die Behandlung mit ACE-Hemmern wie Ramipril möglichst einen Tag vor einer Operation abzusetzen.

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

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

#### Primärer Hyperaldosteronismus

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

#### Ältere Patienten

Siehe Abschnitt 4.2.

#### Patienten mit Lebererkrankungen

Bei Patienten mit Lebererkrankungen können Elektrolytstörungen aufgrund einer Therapie mit Diuretika, wie Hydrochlorothiazid, zu einer hepatischen Enzephalopathie führen.

#### Kontrolle der Nierenfunktion

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

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

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

#### Störungen des Elektrolythaushalts

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

Zwar kann sich bei Anwendung von Thiazid-diuretika eine Hypokaliämie entwickeln, die gleichzeitige Therapie mit Ramipril kann jedoch eine durch Diuretika induzierte Hypokaliämie verringern. Das Risiko einer Hypokaliämie ist am größten bei Patienten mit Leberzirrhose, bei Patienten mit gesteigerter Diurese, bei Patienten mit unzureichender Elektrolytaufnahme und bei Patienten unter gleichzeitiger Therapie mit Kortikosteroiden oder ACTH (siehe Abschnitt 4.5). Die erste Messung des Serumkaliumspiegels sollte in

der ersten Woche nach Behandlungsbeginn durchgeführt werden. Wenn niedrige Kaliumspiegel festgestellt werden, ist eine Korrektur erforderlich.

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

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

#### Überwachung der Elektrolyte: Hyperkaliämie

Bei einigen Patienten unter ACE-Hemmern, wie Ramiplus AL, wurde das Auftreten einer Hyperkaliämie beobachtet. 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, Älteren (> 70 Jahre), Patienten mit nicht oder unzureichend behandeltem Diabetes mellitus, Hypoaldosteronismus, Zuständen wie Dehydratation, akuter Herzdekompensation, metabolischer Azidose 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. 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.

#### Hepatische Enzephalopathie

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

#### Hyperkalzämie

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

#### Überempfindlichkeit/Angioödem

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

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 Ramiplus AL 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 Ramiplus AL, wurde das Auftreten von intestinalen Angioödem berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Diese Patienten litten unter Abdominalschmerzen (mit oder ohne Übelkeit oder Erbrechen). Die Symptome des intestinalen Angioödems verschwanden, nachdem der ACE-Hemmer abgesetzt wurde.

#### 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 Ramiplus AL erwogen werden.

#### Neutropenie/Agranulozytose

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

#### Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Kurzsichtigkeit und Engwinkelglaukom

Das Sulfonamid Hydrochlorothiazid kann eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, akuter transienter Kurzsichtigkeit und zu einem akutem Engwinkelglaukom führen kann. Symptome wie eine akut einsetzende verminderte Sehschärfe oder Augenschmerzen treten typischerweise inner-

halb von Stunden bis Wochen nach Behandlungsbeginn auf. Ein unbehandeltes akutes Engwinkelglaukom kann zu dauerhaftem Sehverlust führen. Als Erstmaßnahme sollte Hydrochlorothiazid so schnell wie möglich abgesetzt werden. Umgehende medizinische oder operative Behandlungen müssen bei anhaltendem unkontrolliertem Augeninnendruck in Betracht gezogen werden. Risikofaktoren, die die Entstehung eines akuten Engwinkelglaukoms begünstigen könnten, schließen eine Allergie gegenüber Sulfonamiden oder Penicillinen in der Krankengeschichte ein.

#### Ethnische Unterschiede

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

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

#### Sportler

Hydrochlorothiazid kann bei Dopingtests zu einem positiven Analyseergebnis führen.

#### Metabolische und endokrine Effekte

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

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

#### Husten

Bei der Anwendung von ACE-Hemmern wurde über Husten berichtet. Typischerweise ist dieser Husten nicht produktiv, anhaltend und geht nach dem Absetzen der Behandlung zurück. Durch ACE-Hemmer verursachter Husten sollte bei der Differentialdiagnose von Husten als eine Möglichkeit in Betracht gezogen werden.

#### Schwangerschaft

Eine Behandlung mit ACE-Hemmern wie Ramipril oder Angiotensin-II-Antagonisten (AIIRA) sollte nicht während der Schwangerschaft begonnen werden. Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere erfolgen, es sei denn, eine Fortführung der Behandlung mit AIIRA ist zwingend erforderlich. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit AIIRA unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

#### Sonstiges

Bei Patienten mit oder ohne Allergien oder Bronchialasthma in der Vorgeschichte kön-

nen Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten. Eine mögliche Exazerbation oder Aktivierung eines systemischen Lupus erythematoses wurde berichtet.

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

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

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

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

#### Nicht-melanozytärer Hautkrebs

In zwei epidemiologischen Studien auf der Grundlage des dänischen nationalen Krebsregisters wurde ein erhöhtes Risiko von nicht-melanozytärem Hautkrebs (NMSC) [Basalzellkarzinom (BCC) und Plattenepithelkarzinom (SCC)] mit steigender kumulativer Dosis von Hydrochlorothiazid beobachtet. Photosensibilisierende Wirkungen von Hydrochlorothiazid könnten zur Entstehung von NMSC beitragen.

Patienten, die Hydrochlorothiazid einnehmen, sollten über das NMSC-Risiko informiert werden, und es sollte ihnen geraten werden, ihre Haut regelmäßig auf neue Läsionen zu prüfen und unverzüglich alle verdächtigen Hautveränderungen zu melden. Den Patienten sollten mögliche vorbeugende Maßnahmen empfohlen werden, um das Risiko von Hautkrebs zu minimieren; z.B. Einschränkung der Exposition gegenüber Sonnenlicht und UV-Strahlung oder im Fall einer Exposition Verwendung eines angemessenen Sonnenschutzes. Verdächtige Hautveränderungen sollten unverzüglich untersucht werden, ggf. einschließlich histologischer Untersuchungen von Biopsien. Bei Patienten, bei denen bereits ein NMSC aufgetreten ist, sollte die Verwendung von Hydrochlorothiazid überprüft werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

#### Akute Atemwegstoxizität

Es wurden sehr seltene schwere Fälle von akuter Atemwegstoxizität, einschließlich des akuten Atemnotsyndroms (ARDS), nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid berichtet. Ein Lungenödem entwickelt sich typischerweise innerhalb von Minuten bis Stunden nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid. Zu den Symptomen gehören zu Beginn Dyspnoe, Fieber, Verschlechterung der Lungenfunktion und Hypotonie. Bei Verdacht auf ARDS sollte Ramiplus AL abgesetzt und eine angemessene Behandlung eingeleitet werden. Hydrochlorothiazid darf nicht bei

Patienten angewendet werden, bei denen nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid bereits einmal ein ARDS aufgetreten ist.

#### Sonstige Bestandteile

Ramiplus AL enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

#### Kontraindizierte Kombinationen

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

**Arzneimittel, die das Risiko eines Angioödems erhöhen:** Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und **Sacubitril/Valsartan** ist wegen des erhöhten Risikos eines Angioödems kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

#### 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, Triamteron 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.

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

**Vasopressorische Sympathomimetika und andere Wirkstoffe (Epinephrin),** die die antihypertensive Wirkung von Ramipril schwächen können: Eine regelmäßige Kontrolle des Blutdrucks ist empfehlenswert. Außerdem kann die Wirkung der vasopressorischen Sympathomimetika durch Hydrochlorothiazid vermindert werden.

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

**Lithiumsalze:** ACE-Hemmer können die Lithiumausscheidung vermindern, so dass die toxische Wirkung von Lithium zunehmen kann. Es ist eine regelmäßige Kontrolle des Lithiumserumspiegels erforderlich. Bei gleichzeitiger Anwendung von Thiaziddiuretika kann das Risiko einer Lithiumtoxizität erhöht und das unter ACE-Hemmern bereits erhöhte Risiko einer Lithiumtoxizität weiter gesteigert werden. Daher wird die Kombination Ramipril und Hydrochlorothiazid mit Lithium nicht empfohlen.

**Antidiabetika, einschließlich Insulin:** Es können hypoglykämische Reaktionen auftreten. Hydrochlorothiazid kann die Wirkung von Antidiabetika abschwächen. Dies verlangt eine besonders engmaschige Kontrolle der Blutzuckerwerte in der Anfangsphase der gleichzeitigen Gabe.

**Nichtsteroidale Antiphlogistika und Acetylsalicylsäure:** Einer Verminderung der antihypertensiven Wirkung von Ramiplus AL ist zu erwarten. Außerdem kann die gleichzeitige Behandlung mit ACE-Hemmern und NSAID das Risiko einer Nierenfunktionsstörung und eines Anstiegs des Serumkaliumspiegels erhöhen.

**Orale Antikoagulanzen:** Die gerinnungshemmende Wirkung wird durch gleichzeitige Gabe von Hydrochlorothiazid möglicherweise abgeschwächt.

**Kortikosteroide, ACTH, Amphotericin B, Carbenoxolon, große Lakritzmengen, Laxativa** (bei längerer Anwendung) und andere **Kaliuretika oder Wirkstoffe, die das Serumkalium senken:** Erhöhtes Risiko einer Hypokaliämie.

**Digitalisglykoside, Wirkstoffe, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern, und Antiarrhythmika:** Bei Störungen des Elektrolythaushalts (z.B. Hypokaliämie, Hypomagnesiämie) kann es zu

einer Verstärkung der proarrhythmischen oder einer Abschwächung der antiarrhythmischen Effekte kommen.

**Methyldopa:** mögliche Hämolyse.

**Colestyramin oder andere enteral verabreichte Ionenaustauscher:** Beeinträchtigte Resorption von Hydrochlorothiazid. Sulfonamiddiuretika sollten mindestens eine Stunde vor oder vier bis sechs Stunden nach diesen Arzneimitteln eingenommen werden.

**Muskelrelaxanzen vom Curaretyp:** Mögliche Verstärkung und Verlängerung der muskelentspannenden Wirkung.

**Calciumsalze und den Serumcalciumspiegel erhöhende Arzneimittel:** Bei gleichzeitiger Gabe von Hydrochlorothiazid ist ein Anstieg der Serumcalciumkonzentration zu erwarten, weswegen eine engmaschige Kontrolle des Serumcalciums erforderlich ist.

**Carbamazepin:** Risiko einer Hyponatriämie aufgrund der verstärkenden Wirkung von Hydrochlorothiazid.

**Jodhaltige Kontrastmittel:** Im Falle einer durch Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, induzierten Dehydratation besteht ein erhöhtes Risiko einer akuten Nierenfunktionsstörung, insbesondere bei beträchtlichen Dosen jodhaltiger Kontrastmittel.

**Penicillin:** Hydrochlorothiazid wird über den distalen Nierentubulus ausgeschieden und vermindert so die Penicillinausscheidung.

**Chinin:** Hydrochlorothiazid vermindert die Chininausscheidung.

**Heparin:** möglicher Anstieg der Serumkaliumkonzentration.

**Trimethoprim allein und in fixer Kombination mit Sulfamethoxazol (Co-Trimoxazol):** Bei Patienten, die gleichzeitig ACE-Hemmer und Trimethoprim allein oder in fixer Kombination mit Sulfamethoxazol (Co-Trimoxazol) angewendet haben, wurde eine erhöhte Inzidenz für Hyperkaliämie beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

**Arzneimittel, die das Risiko eines Angioödems erhöhen:**

Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und **Racecadotril, mTOR-Inhibitoren** (z.B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und **Vildagliptin** kann zu einem erhöhten Risiko eines Angioödems führen (siehe Abschnitt 4.4).

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### *Schwangerschaft*

##### Ramipril

Ramiplus AL wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4) und ist im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Es liegen keine endgültigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines teratogenen Risikos nach Anwendung von ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftstrimesters vor; ein geringfügig erhöh-

tes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Sofern ein Fortsetzen der ACE-Hemmer-Therapie nicht als notwendig erachtet wird, sollten Patientinnen, die planen, schwanger zu werden, auf eine alternative antihypertensive Therapie mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere umgestellt werden. 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) hat (siehe auch Abschnitt 5.3). Im Falle einer Exposition mit ACE-Hemmern ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion 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).

##### Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid kann bei längerfristiger Anwendung während des letzten Trimenons der Schwangerschaft zu einer fetoplazentaren Ischämie sowie zum Risiko einer Wachstumsverzögerung führen. Des Weiteren wurden bei einer Anwendung gegen Ende der Schwangerschaft seltene Fälle von Hypoglykämie und Thrombozytopenie beim Neugeborenen berichtet. Hydrochlorothiazid kann das Plasmavolumen sowie die uteroplazentare Blutversorgung vermindern.

##### *Stillzeit*

Ramiplus AL ist kontraindiziert während der Stillzeit. Ramipril und Hydrochlorothiazid werden in solchen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden, dass bei Anwendung von therapeutischen Dosen von Ramipril und Hydrochlorothiazid bei stillenden Frauen eine Wirkung auf das Stillkind wahrscheinlich ist.

##### Ramipril

Da ungenügende Erkenntnisse zur Anwendung von Ramipril in der Stillzeit vorliegen, wird Ramipril 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.

##### Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid geht in die Muttermilch über. Die Anwendung von Thiaziden bei stillenden Müttern wurde mit einer Verminderung oder sogar Unterdrückung des Milchflusses in Verbindung gebracht. Es kann zu einer Überempfindlichkeit gegenüber Sulfonamidderivaten, zu Hypokaliämie und Kernikterus kommen. Da die Anwendung beider Wirkstoffe bei Stillkindern zu schweren Nebenwirkungen führen kann, sollte entschieden werden, ob entweder das Stillen weitergeführt oder die Therapie

– unter Berücksichtigung der Wichtigkeit der Therapie für die Mutter – abgebrochen wird.

#### 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 Bedienen von Maschinen ist mehrere Stunden nach der ersten Dosis und nach jeder Dosissteigerung nicht ratsam.

#### 4.8 Nebenwirkungen

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

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:  
sehr häufig ( $\geq 1/10$ ),  
häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ),  
gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ),  
selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ),  
sehr selten ( $< 1/10.000$ ),  
nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

##### **Nicht-melanozytärer Hautkrebs**

Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCT und NMSC festgestellt (siehe auch Abschnitte 4.4 und 5.1).

#### 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: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de)*

anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Zu Symptomen einer Überdosierung von ACE-Hemmern gehören übermäßige Dilatation peripherer Gefäße (mit ausgeprägter Hypotonie, Schock), Bradykardie, Elektrolystörungen, Nierenversagen, Herzrhythmusstörungen, Bewusstseinsstörungen, einschließlich Koma, zerebrale Krampfanfälle, Paresen und paralytischer Ileus.

Bei prädisponierten Patienten (z.B. bei Prostatahyperplasie) kann eine Hydrochlorothiazid-Überdosis eine akute Harnretention induzieren.

Der Patient muss engmaschig überwacht werden. Die Therapie ist symptomatisch und unterstützend. Zu hilfreichen Maßnahmen gehören eine primäre Detoxifikation (Magenspülung, Gabe eines Adsorptionsmittels) und Maßnahmen zur Wiederherstellung des hämodynamischen Gleichgewichts, wie die Gabe von  $\alpha_1$ -adrenergen Agonisten oder Angiotensin II (Angiotensinamid). Ramipilat, der aktive Metabolit von Ramipril, wird durch Hämodialyse vom allgemeinen Blutkreislauf nur schlecht entfernt.

#### 5. Pharmakologische Eigenschaften

##### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: ACE-Hemmer und Diuretika

ATC-Code: C09BA05

##### **Wirkmechanismus**

##### **Ramipril**

Ramipilat, 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

|                                                                                          | Häufig                                                                                                                                                                                                                                     | Gelegentlich                                                                                                                             | Sehr selten                             | Nicht bekannt                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b> |                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                          |                                         | Nicht-melanozytärer Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom)                                                                         |
| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>                                      |                                                                                                                                                                                                                                            | Verringerte Leukozytenzahl, verringerte Erythrozytenzahl, verringerte Hämoglobinwerte, hämolytische Anämie, verringerte Thrombozytenzahl |                                         | Knochenmarkdepression, Neutropenie, einschl. Agranulozytose, Panzytopenie, Eosinophilie, Hämokonzentration bei Flüssigkeitsmangel                    |
| <b>Erkrankungen des Immunsystems</b>                                                     |                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                          |                                         | Anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen auf Ramipril oder anaphylaktische Reaktionen auf Hydrochlorothiazid, Anstieg antinukleärer Antikörper |
| <b>Endokrine Erkrankungen</b>                                                            |                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                          |                                         | Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH)                                                                                                        |
| <b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>                                             | Unzureichend eingestellter Diabetes mellitus, verminderte Glucosetoleranz, erhöhter Blutzuckerspiegel, erhöhter Harnsäurespiegel, Verschlimmerung von Gicht, erhöhte Blutcholesterin- und/oder Triglyceridspiegel durch Hydrochlorothiazid | Anorexie, Appetitlosigkeit, vermindertes Serumkalium, Durst durch Hydrochlorothiazid                                                     | Anstieg des Serumkaliums durch Ramipril | Vermindertes Serumnatrium, Glucosurie, metabolische Alkalose, Hypochlorämie, Hypomagnesiämie, Hypercalcämie, Dehydratation durch Hydrochlorothiazid  |

Fortsetzung Tabelle

|                                                                       | Häufig                           | Gelegentlich                                                                                                                                                                                                  | Sehr selten                                                                                 | Nicht bekannt                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Psychiatrische Erkrankungen</b>                                    |                                  | Depressive Verstimmung, Apathie, Angst, Nervosität, Schlafstörungen, einschl. Somnolenz                                                                                                                       |                                                                                             | Verwirrtheit, Unruhe, Aufmerksamkeitsstörungen                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>                                 | Kopfschmerzen, Schwindel         | Vertigo, Parästhesien, Tremor, Gleichgewichtsstörungen, Brennen, Dysgeusie, Ageusie                                                                                                                           |                                                                                             | Zerebrale Ischämie, einschl. ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacken, Beeinträchtigung psychomotorischer Fähigkeiten, Geruchsstörungen                                                                                                                                           |
| <b>Augenerkrankungen</b>                                              |                                  | Sehstörungen, wie verschwommenes Sehen, Konjunktivitis                                                                                                                                                        |                                                                                             | Xanthopsie, verminderte Tränensekretion durch Hydrochlorothiazid, akutes Engwinkelglaukom durch Hydrochlorothiazid, Aderhauterguss durch Hydrochlorothiazid.                                                                                                                                               |
| <b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>                       |                                  | Tinnitus                                                                                                                                                                                                      |                                                                                             | Hörstörungen                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Herzerkrankungen</b>                                               |                                  | Myokardischämie, einschl. Angina pectoris, Tachykardie, Arrhythmie, Palpitationen, periphere Ödeme                                                                                                            |                                                                                             | Myokardinfarkt                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Gefäßerkrankungen</b>                                              |                                  | Hypotonie, orthostatischer Blutdruckabfall, Synkope, Flush                                                                                                                                                    |                                                                                             | Thrombose in Verbindung mit schwerem Flüssigkeitsmangel, Gefäßstenose, Hypoperfusion, Raynaud-Syndrom, Vaskulitis                                                                                                                                                                                          |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</b> | Trockener Reizhusten, Bronchitis | Sinusitis, Dyspnoe, Schwellungen der Nasenschleimhaut                                                                                                                                                         | Akutes Atemnotsyndrom (ARDS) (siehe Abschnitt 4.4)                                          | Bronchospasmus, einschl. Verschlechterung eines Asthma bronchiale. Allergische Alveolitis, nicht kardiogenes Lungenödem durch Hydrochlorothiazid                                                                                                                                                           |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                        |                                  | Entzündungen des Magen-Darm-Trakts, Verdauungsstörungen, Bauchschmerzen, Dyspepsie, Gastritis, Übelkeit, Obstipation. Gingivitis durch Hydrochlorothiazid                                                     | Erbrechen, Stomatitis aphthosa, Glossitis, Diarrhö, Schmerzen im Oberbauch, Mundtrockenheit | Pankreatitis (Fälle mit Todesfolge unter ACE-Hemmer wurden in Ausnahmefällen berichtet), Anstieg der Pankreasenzyme, angioneurotische Ödeme des Dünndarms Sialoadenitis durch Hydrochlorothiazid                                                                                                           |
| <b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>                                  |                                  | Cholestatische oder zytolytische Hepatitis (in Ausnahmefällen mit Todesfolge), Anstieg der Leberenzyme und/oder des konjugierten Bilirubins, Kalkulöse Cholezystitis durch Hydrochlorothiazid                 |                                                                                             | Akutes Leberversagen, cholestatische Gelbsucht, Leberzellschäden                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>             |                                  | Angioneurotische Ödeme: in Ausnahmefällen kann die Atemwegsobstruktion aufgrund der Angioödeme tödlich sein; psoriasiforme Dermatitis, Hyperhidrose, Exanthem, insbesondere makulopapulös, Pruritus, Alopezie |                                                                                             | Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, Pemphigus, Verschlimmerung einer Psoriasis, exfoliative Dermatitis, Photosensibilität, Onycholyse, pemphigoides oder lichenoides Exanthem oder Enanthem, Urtikaria, Systemischer Lupus erythematodes durch Hydrochlorothiazid |
| <b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>         |                                  | Myalgie                                                                                                                                                                                                       |                                                                                             | Arthralgie, Muskelkrämpfe, Muskelschwäche, Steifheit der Skelettmuskulatur, Tetanie durch Hydrochlorothiazid                                                                                                                                                                                               |
| <b>Erkrankungen der Nieren und der Harnwege</b>                       |                                  | Nierenfunktionsstörungen, einschl. akutes Nierenversagen, gesteigerte Diurese, Anstieg des Serumharnstoffs, Anstieg des Serumkreatinins                                                                       |                                                                                             | Verschlechterung einer vorbestehenden Proteinurie, Interstitielle Nephritis durch Hydrochlorothiazid                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>          |                                  | Vorübergehende erektile Impotenz                                                                                                                                                                              |                                                                                             | Verminderte Libido, Gynäkomastie                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>   | Müdigkeit, Asthenie              | Brustschmerzen, Fieber                                                                                                                                                                                        |                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

und Gewebe die Umwandlung von Angiotensin I in die vasokonstriktorisches wirkende Substanz Angiotensin II und den Abbau des vasodilatatorisch wirkenden 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 niedriger Renin-Aktivität, geringer auf eine Monotherapie mit ACE-Hemmern an als Patienten mit nicht schwarzer Hautfarbe.

### Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid ist ein Thiaziddiuretikum. Der antihypertensive Wirkmechanismus von Thiaziddiuretika ist nicht vollständig geklärt. Sie hemmen die Natrium- und Chloridreabsorption in den distalen Tubuli. Die erhöhte renale Ausscheidung dieser Ionen wird (aufgrund der osmotischen Bindung von Wasser) von einer Erhöhung des Harnvolumens begleitet. Die Ausscheidung von Kalium und Magnesium steigt ebenfalls an, die von Harnsäure hingegen nimmt ab. Mögliche Wirkmechanismen von Hydrochlorothiazid bei der Blutdrucksenkung sind eine Verschiebung des Natriumgleichgewichts, eine Verringerung des extrazellulären Flüssigkeits- und Plasmavolumens, eine Veränderung des Widerstands der Nierengefäße sowie eine geringere Reaktion auf Norepinephrin und Angiotensin II.

### Pharmakodynamik

#### Ramipril

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

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

Die maximale Blutdruck senkende 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).

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 besonders schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

### Hydrochlorothiazid

Mit Hydrochlorothiazid setzt die Diurese innerhalb von zwei Stunden ein und hält ungefähr sechs bis zwölf Stunden an, wobei die maximale Wirkung nach vier Stunden erreicht ist.

Die antihypertensive Wirkung beginnt nach drei bis vier Tagen und kann bis zu einer Woche nach Therapieende anhalten.

Die Blutdruck senkende Wirkung wird von einem leichten Anstieg der Filtrationsfraktion, des renalen Gefäßwiderstands und der Plasmapreninaktivität begleitet.

### Nicht-melanozytärer Hautkrebs

Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen Hydrochlorothiazid und NMSC beobachtet. Eine Studie umfasste eine Grundgesamtheit aus 71.533 Fällen von BCC und 8.629 Fällen von SCC mit Kontrollgruppen von 1.430.833 bzw. 172.462 Personen. Eine hohe Hydrochlorothiazid-Dosierung ( $\geq 50.000$  mg kumulativ) war assoziiert mit einer bereinigten Odds-Ratio von 1,29 (95% Konfidenzintervall: 1,23–1,35) für BCC und 3,98 (95% Konfi-

denzintervall: 3,68–4,31) für SCC. Sowohl bei BCC als auch bei SCC wurde eine eindeutige kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung ermittelt. Eine weitere Studie ergab einen möglichen Zusammenhang zwischen Lippenkrebs (SCC) und der Exposition gegenüber Hydrochlorothiazid: 633 Fälle von Lippenkrebs wurden mittels eines risiko-orientierten Stichprobenverfahrens mit einer Kontrollgruppe von 63.067 Personen abgeglichen. Es wurde eine kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung mit einer bereinigten Odds-Ratio von 2,1 (95% Konfidenzintervall: 1,7–2,6) festgestellt, die sich bei hoher Exposition ( $\sim 25.000$  mg) auf eine Odds-Ratio von 3,9 (3,0–4,9) und bei der höchsten kumulativen Dosis ( $\sim 100.000$  mg) auf eine Odds-Ratio von 7,7 (5,7–10,5) erhöhte (siehe auch Abschnitt 4.4).

### Gleichzeitige Gabe von Ramipril und Hydrochlorothiazid

In klinischen Studien führte die Kombination zu einer höheren Blutdrucksenkung als die Verabreichung der beiden Wirkstoffe alleine. Die gleichzeitige Gabe von Ramipril und Hydrochlorothiazid verringert vermutlich durch Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems den mit diesen Diuretika verbundenen Kaliumverlust. Die Kombination eines ACE-Hemmers mit einem Thiaziddiuretikum erzeugt einen Synergieeffekt und verringert zudem das Risiko einer Hypokaliämie, die durch das Diuretikum allein hervorgerufen wird.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Pharmakokinetik und Metabolisierung

#### Ramipril

##### 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 einmal 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 Ab-

spaltung vom Enzym zeigt Ramiprilat bei sehr niedrigen Plasmakonzentrationen eine verlängerte terminale Eliminationsphase. Die effektive Halbwertszeit von Ramiprilat beträgt nach wiederholter einmal 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.

Eingeschränkte 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.

Eingeschränkte 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.

Stillzeit

Nach oraler Einzeldosis von 10 mg Ramipril konnte Ramipril in der Muttermilch nicht nachgewiesen werden. Die Auswirkungen nach Mehrfachdosen sind jedoch nicht bekannt.

**Hydrochlorothiazid**

**Resorption**

Hydrochlorothiazid wird nach oraler Anwendung zu 70% aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Die maximalen Plasmakonzentrationen von Hydrochlorothiazid werden innerhalb von 1,5 bis 5 Stunden erreicht.

**Verteilung**

Die Serumproteinbindung beträgt für Hydrochlorothiazid etwa 40%.

**Biotransformation**

Hydrochlorothiazid wird in der Leber in vernachlässigbar geringen Mengen metabolisiert.

**Elimination**

Hydrochlorothiazid wird nahezu vollständig (> 95%) unverändert über die Nieren ausgeschieden; innerhalb von 24 Stunden werden 50 bis 70% einer oralen Einzeldosis eliminiert. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 5 bis 6 Stunden.

Eingeschränkte Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.2):

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

Eingeschränkte Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2)

Bei Patienten mit Leberzirrhose ist die Pharmakokinetik von Hydrochlorothiazid nicht

wesentlich verändert. Es liegen keine Pharmakokinetikstudien über die Gabe von Hydrochlorothiazid bei Patienten mit Herzinsuffizienz vor.

**Ramipril und Hydrochlorothiazid**

Die gleichzeitige Gabe von Ramipril und Hydrochlorothiazid hat keinen Einfluss auf deren Bioverfügbarkeit. Das Kombinationspräparat kann als bioäquivalent zu Arzneimitteln mit den Einzelwirkstoffen betrachtet werden.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Bei Ratten und Mäusen führten bis zu 10.000 mg/kg der Kombination Ramipril und Hydrochlorothiazid zu keiner akuten Toxizität. Studien an Ratten und Affen mit wiederholten Dosen belegten nur Störungen des Elektrolytgleichgewichts.

Studien zur Mutagenität und Karzinogenität wurden mit der Kombination nicht durchgeführt, da in Studien mit den Einzelkomponenten keine Risiken nachgewiesen wurden.

Fortpflanzungsstudien mit Ratten und Kaninchen zeigten, dass die Kombination etwas toxischer ist als die beiden Wirkstoffe alleine, eine teratogene Wirkung der Kombination wurde jedoch in keiner Studie nachgewiesen.

**6. Pharmazeutische Angaben**

**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Calciumsulfat-Dihydrat, Natriumhydrogencarbonat, Natriumstearylumarat (Ph. Eur.), vorverkleisterte Stärke (Mais), Eisen(III)-hydroxid-oxid, Eisen(II,III)-oxid, Eisen(III)-oxid.

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Alu/Alu-Blisterpackungen

Originalpackung mit 20, 50 und 100 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**7. Inhaber der Zulassung**

ALIUD PHARMA® GmbH  
Gottlieb-Daimler-Straße, 19  
D-89150 Laichingen  
Telefon: 07333 9651-0  
Telefax: 07333 9651-6004  
info@aliud.de

**8. Zulassungsnummer**

72686.00.00

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung**

Datum der Erteilung der Zulassung:

19. April 2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

16. Januar 2015

**10. Stand der Information**

November 2021

**11. Verkaufsabgrenzung**

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin