

Ramipril-comp PUREN 2,5 mg/12,5 mg Tabletten

Ramipril-comp PUREN 5 mg/25 mg Tabletten

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Ramipril-comp PUREN 2,5 mg/12,5 mg Tabletten
 Ramipril-comp PUREN 5 mg/25 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ramipril-comp PUREN 2,5 mg/12,5 mg Tabletten:

Eine Tablette enthält 2,5 mg Ramipril und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: enthält 64,5 mg Lactose-Monohydrat.

Ramipril-comp PUREN 5 mg/25 mg Tabletten:

Eine Tablette enthält 5 mg Ramipril und 25 mg Hydrochlorothiazid. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: enthält 129 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Ramipril-comp PUREN 2,5 mg/12,5 mg Tabletten:

Weiß bis gebrochen weiß, kapselförmige, nicht überzogene, flache Tabletten, 4 x 8 mm, Bruchrille auf einer Seite. Markierung: 12.5. Die Tablette ist nicht zur Teilung in zwei gleiche Hälften vorgesehen.

Ramipril-comp PUREN 5 mg/25 mg Tabletten:

Weiß bis gebrochen weiß, kapselförmige, nicht überzogene, flache Tabletten, 5 x 10 mm, Bruchrille auf einer Seite und auf den Kanten. Markierung: 25.

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 Ramipril-comp PUREN 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 Ramipril-comp PUREN 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 niedrigstmöglichen 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.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

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

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion darf die Behandlung mit Ramipril-comp PUREN nur unter strenger medizinischer Überwachung eingeleitet werden, die höchste Tagesdosis beträgt 2,5 mg Ramipril und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Ramipril-comp PUREN ist bei schwerer Leberinsuffizienz kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

Ramipril-comp PUREN 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, Ramipril-comp PUREN einmal täglich zur selben Tageszeit, vorzugsweise morgens, einzunehmen.

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

Ramipril-comp PUREN muss mit Flüssigkeit geschluckt werden. Die Tablette darf nicht zerkaut oder zerstoßen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Ramipril oder andere ACE-Hemmer (ACE = Angiotensin-Converting-Enzyme), Hydrochlorothiazid, andere Thiaziddiuretika, Sulfonamide oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Angioödem 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 < 30 ml/min bei nicht dialysierten Patienten.
- Klinisch relevante Elektrolytstörungen, die sich im Laufe der Behandlung mit Ramipril-comp PUREN verschlechtern können (siehe Abschnitt 4.4).
- Schwere Einschränkung der Leberfunktion, hepatische Enzephalopathie.
- Die gleichzeitige Anwendung von Ramipril-comp PUREN mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).
- Gleichzeitige Anwendung einer Sacubitril/Valsartan-Therapie.

Ramipril-comp PUREN 2,5 mg/12,5 mg Tabletten

Ramipril-comp PUREN 5 mg/25 mg Tabletten



Die Behandlung mit Ramipril 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

• Schwangerschaft

Eine Behandlung mit ACE-Hemmern wie Ramipril oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (AIIAs) 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 ACE-Hemmern/AIIAs ist zwingend erforderlich. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit ACE-Hemmern/AIIAs 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 ersten Mal oder erstmals gleichzeitig mit einem Diuretikum verabreicht wird oder bei der ersten Dosissteigerung.

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

- Patienten mit schwerer Hypertonie,
- Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz,
- Patienten mit hämodynamisch relevanter linksventrikulärer Ein- oder Ausflussbehinderung (z. B. Aorten- oder Mitralklappenstenose),
- Patienten mit einseitiger Nierenarterienstenose und einer zweiten funktionsfähigen Niere,
- Patienten mit manifestem oder latentem Flüssigkeits- oder Salz-mangel (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 Salz-mangel auszugleichen (bei Patienten mit Herzinsuffizienz sind diese Maßnahmen jedoch sorgfältig gegenüber dem Risiko einer Volumenüberlastung abzuwägen).

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

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

• Primärer Hyperaldosteronismus

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

Operationen

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

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 Thiaziddiuretika eine Hypokaliämie entwickeln, die gleichzeitige Therapie mit Ramipril kann jedoch eine durch Diuretika induzierte Hypokaliämie verringern. Das Risiko einer Hypokaliämie ist am größten bei Patienten mit Leberzirrhose, bei Patienten mit gesteigerter Diurese, bei Patienten mit unzureichender Elektrolytaufnahme und bei Patienten unter gleichzeitiger Therapie mit Kortikosteroiden oder ACTH (siehe Abschnitt 4.5). Die erste Messung des 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: Serumkalium

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 Trime-thoprim/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

Ramipril-comp PUREN 2,5 mg/12,5 mg Tabletten

Ramipril-comp PUREN 5 mg/25 mg Tabletten

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, einschließlich Ramipril, wurde das Auftreten von Angioödem berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Auftreten eines Angioödems ist die Behandlung mit Ramipril-comp PUREN abzubrechen.

Es ist sofort eine Notfallbehandlung einzuleiten. Der Patient ist mindestens 12 bis 24 Stunden zu beobachten und erst nach vollständigem Rückgang der Symptome zu entlassen.

Bei Patienten unter ACE-Hemmern, wie Ramipril-comp PUREN, 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.

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.

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-comp PUREN erwogen werden.

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 Ramipril-comp PUREN 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.

Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie und sekundäres Winkelverschlussglaukom

Sulfonamide und Sulfonamid-Derivate können eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, transients Myopie und zu einem akuten Winkelverschlussglaukom führen kann.

Symptome wie eine akut einsetzende verminderte Sehschärfe oder Augenschmerzen treten typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Behandlungsbeginn auf. Ein unbehandeltes akutes Winkelverschlussglaukom 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.

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).

Ethnische Unterschiede

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

Wie bei anderen ACE-Hemmern ist es möglich, dass Ramipril bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe weniger effektiv zur Blutdrucksenkung beiträgt als bei Patienten mit nicht-schwarzer Hautfarbe, 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 blutzuckersenkenden 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 Differenzialdiagnose von Husten als eine Möglichkeit in Betracht gezogen werden.

Sonstiges

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

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

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

Ramipril-comp PUREN 2,5 mg/12,5 mg Tabletten

Ramipril-comp PUREN 5 mg/25 mg Tabletten



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-melanozytarem Hautkrebs (NMSC) [Basalzellkarzinom (BCC) und Plattenepithelkarzinom (SCC)] mit steigender kumulativer Dosis von Hydrochlorothiazid (HCTZ) beobachtet. Photosensibilisierende Wirkungen von HCTZ könnten zur Entstehung von NMSC beitragen.

Patienten, die HCTZ 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 HCTZ überprüft werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Ramipril-comp PUREN nicht einnehmen.

Natrium

Ramipril-comp PUREN 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, Hy-

perkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einhergeht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

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. Polycrylnitrilmembranen) und LDL-Apherese mit Dextransulfat aufgrund eines erhöhten Risikos schwerer anaphylaktoider Reaktionen (siehe Abschnitt 4.3).

Wenn eine solche Behandlung erforderlich ist, sollte die Verwendung einer anderen Dialysemembran oder eine andere Antihypertensiva-Klasse erwogen werden.

Kombinationen, die besondere Vorsicht erfordern

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.

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 (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, sodass 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.

Nicht steroidale Antiphlogistika und Acetylsalicylsäure:

Eine Verminderung der antihypertensiven Wirkung von Ramipril-comp PUREN ist zu erwarten. Außerdem kann die gleichzeitige Behandlung mit ACE-Hemmern und NSAIDs 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 Lakritzmenge, 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.

Methyl dopa:

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.

Ramipril-comp PUREN 2,5 mg/12,5 mg Tabletten

Ramipril-comp PUREN 5 mg/25 mg Tabletten

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.

Iod-haltige Kontrastmittel:
Im Falle einer durch Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, induzierten Dehydratation besteht ein erhöhtes Risiko einer akuten Nierenfunktionsstörung, insbesondere bei beträchtlichen Dosen iodhaltiger Kontrastmittel.

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

Chinin:
Hydrochlorothiazid vermindert die Chininausscheidung.

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).

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.

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).

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

Ramipril-comp PUREN 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 erhöhtes 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/AIIRAs 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, Oligurie und Hyperkaliämie 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

Ramipril-comp PUREN ist kontraindiziert während der Stillzeit. Ramipril und Hydrochlorothiazid werden in solchen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden, dass bei Anwendung von therapeutischen Dosen von Ra-

mipril 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-comp PUREN 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 das 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 + 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 Angioödem oder anaphylaktische Reaktionen, Nieren- oder Leberschädigung, Pankreatitis, schwere Hautreaktionen und Neutropenie/Agranulozytose.

Ramipril-comp PUREN 2,5 mg/12,5 mg Tabletten

Ramipril-comp PUREN 5 mg/25 mg Tabletten



Tabellarische Darstellung der Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zu Grunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10000$ bis $< 1/1000$), sehr selten ($< 1/10000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

	Häufig	Gelegentlich	Sehr selten	Nicht bekannt
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)				Nicht-melanozytärer Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom)
Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems		Verringerte Leukozytenzahl, verringerte Erythrozytenzahl, verringerte Hämoglobinwerte, hämolytische Anämie, verringerte Thrombozytenzahl		Knochenmarkdepression, Neutropenie, einschließlich Agranulozytose, Pancytopenie, Eosinophilie, Hämokonzentration bei Flüssigkeitsmangel
Erkrankungen des Immunsystems				Anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen auf Ramipril oder anaphylaktische Reaktionen auf Hydrochlorothiazid, Anstieg antinukleärer Antikörper
Endokrine Erkrankungen				Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Unzureichend eingestellter Diabetes mellitus, verminderte Glucosetoleranz, erhöhter Blutzuckerspiegel, erhöhter Harnsäurespiegel, Verschlimmerung von Gicht, erhöhte Blutcholesterin- und/oder Triglyceridspiegel durch Hydrochlorothiazid	Anorexie, Appetitlosigkeit, vermindertes Serumkalium, Durst durch Hydrochlorothiazid	Anstieg des Serumkaliums durch Ramipril	Vermindertes Serumkalium, Glucosurie, metabolische Alkalose, Hypochlorämie, Hypomagnesiämie, Hyperkalzämie, Dehydratation durch Hydrochlorothiazid
Psychiatrische Erkrankungen		Depressive Verstimmung, Apathie, Angst, Nervosität, Schlafstörungen, einschließlich Somnolenz		Verwirrtheit, Unruhe, Aufmerksamkeitsstörungen
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Schwindel	Vertigo, Parästhesien, Tremor, Gleichgewichtsstörungen, Brennen, Dysgeusie, Ageusie		Zerebrale Ischämie, einschließlich ischämischen Schlaganfalls und transitorischer ischämischer Attacken, Beeinträchtigung psychomotorischer Fähigkeiten, Geruchsstörungen
Augenerkrankungen		Sehstörungen wie verschwommenes Sehen, Konjunktivitis		Xanthopsie, verminderte Tränensekretion, akute Myopie und sekundäres Winkelverschlussglaukom durch Hydrochlorothiazid, Aderhauterguss
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Tinnitus		Hörstörungen
Herzerkrankungen		Myokardischämie, einschließlich Angina pectoris, Tachykardie, Arrhythmie, Palpitationen, periphere Ödeme		Myokardinfarkt



Ramipril-comp PUREN 2,5 mg/12,5 mg Tabletten

Ramipril-comp PUREN 5 mg/25 mg Tabletten

<i>Gefäßerkrankungen</i>		Hypotonie, orthostatischer Blutdruckabfall, Synkope, Flush		Thrombose in Verbindung mit schwerem Flüssigkeitsmangel, Gefäßstenose, Hypoperfusion, Raynaud-Syndrom, Vaskulitis
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	Trockener Reizhusten, Bronchitis	Sinusitis, Dyspnoe, Schwellungen der Nasenschleimhaut	Akutes Atemnotsyndrom (ARDS) (siehe Abschnitt 4.4)	Bronchospasmus, einschließlich Verschlechterung eines Asthma bronchiale, allergische Alveolitis, nicht kardiogenes Lungenödem durch Hydrochlorothiazid
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>		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, Angioöedeme des Dünn-darms, Sialoadenitis durch Hydrochlorothiazid
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>		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
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>		Angioöedeme, in Ausnahmefällen kann die Atemwegsobstruktion aufgrund der Angioöedeme tödlich sein; psoriasiforme Dermatitis, Hyperhidrose, Exanthem, insbesondere makulopapulöses, 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
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>		Myalgie		Arthralgie, Muskelkrämpfe, Muskelschwäche, Steifheit der Skelettmuskulatur, Tetanie durch Hydrochlorothiazid
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>		Nierenfunktionsstörungen, einschließlich akuten Nierenversagens, gesteigerte Diurese, Anstieg des Serumharnstoffs, Anstieg des Serumkreatinins		Verschlechterung einer vorbestehenden Proteinurie, interstitielle Nephritis durch Hydrochlorothiazid
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>		Vorübergehende erektile Impotenz		Verminderte Libido, Gynäkomastie
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Müdigkeit, Asthenie	Brustschmerzen, Fieber		

Ramipril-comp PUREN 2,5 mg/12,5 mg Tabletten

Ramipril-comp PUREN 5 mg/25 mg Tabletten



Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCTZ und NMSC festgestellt (siehe auch Abschnitt 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 anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

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

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

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, wird durch Hämodialyse aus dem allgemeinen Blutkreislauf nur schlecht entfernt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: ACE-Hemmer und Diuretika, ATC-Code: C09BA05

Wirkmechanismus

Ramipril

Ramiprilat, der aktive Metabolit des Prodrugs Ramipril, hemmt das Enzym Dipeptidyl-carboxypeptidase 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 vasodilatatorisch wirkenden Bradykinin. Eine verminderte Bildung von Angiotensin II und die Hemmung des Bradykininabbaus 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.

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.

Pharmakodynamische Wirkungen

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 blutdrucksenkende Wirkung einer Einzeldosis hält normalerweise 24 Stunden an.

Die maximale blutdrucksenkende Wirkung einer kontinuierlichen Behandlung mit Ramipril wird in der Regel nach 3 bis 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).

Hydrochlorothiazid

Mit Hydrochlorothiazid setzt die Diurese innerhalb von 2 Stunden ein und hält ungefähr 6 bis 12 Stunden an, wobei die maximale Wirkung nach 4 Stunden erreicht ist.

Die antihypertensive Wirkung beginnt nach 3 bis 4 Tagen und kann bis zu 1 Woche nach Therapieende anhalten.

Die blutdrucksenkende Wirkung wird von einem leichten Anstieg der Filtrationsfraktion, des renalen Gefäßwiderstands und der Plasmareninaktivität begleitet.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Gleichzeitige Gabe von Ramipril + Hydrochlorothiazid

In klinischen Studien führte die Kombination zu einer höheren Blutdrucksenkung als die Verabreichung der beiden Wirkstoffe allein. 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.

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

Ramipril-comp PUREN 2,5 mg/12,5 mg Tabletten

Ramipril-comp PUREN 5 mg/25 mg Tabletten

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).

Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCTZ 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 HCTZ-Dosierung (≥ 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 % Konfidenzintervall: 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 HCTZ: 633 Fälle von Lippenkrebs wurden mittels eines risikoorientierten 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 (~ 25.000 mg) auf eine Odds-Ratio von 3,9 (3,0 - 4,9) und bei der höchsten kumulativen Dosis (~ 100.000 mg) auf eine Odds-Ratio von 7,7 (5,7 - 10,5) erhöhte (siehe auch Abschnitt 4.4).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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 Metabo-

liten 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 bis 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 Abspaltung 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 bis 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. Nach oraler Verabreichung einer Einzeldosis Ramipril wurden in der Muttermilch weder Ramipril noch dessen Metaboliten nachgewiesen. Die Wirkung von wiederholten Dosen ist 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.

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.

Patienten mit eingeschränkter 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.

Patienten mit eingeschränkter 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 + 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

Ramipril + Hydrochlorothiazid

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

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

Ramipril-comp PUREN 2,5 mg/12,5 mg Tabletten

Ramipril-comp PUREN 5 mg/25 mg Tabletten



gewiesen.

Studien zur Mutagenität und Karzinogenität wurden mit der Kombination nicht durchgeführt.

Ramipril

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

Langzeitstudien an Ratten und Mäusen ergaben keine Anzeichen für eine tumorigene Wirkung.

Nierentubuli mit oxyphilen Zellen und Tubuli mit oxyphiler zellulärer Hyperplasie bei Ratten werden als Reaktion auf funktionelle und morphologische Veränderungen und nicht als neoplastische oder präneoplastische Reaktion angesehen.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid war nicht genotoxisch *in vitro* im Ames-Mutagenitätstest der *Salmonella typhimurium*-Stämme TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 und TA 1538 und im *Chinese Hamster Ovary* (CHO)-Test auf Chromosomenaberrationen oder *in vivo* in Assays mit Keimzellchromosomen der Maus, Knochenmarkzellchromosomen des chinesischen Hamsters und dem *Drosophila sex-linked recessive lethal trait* Gen. Positive Testergebnisse wurden nur in den In-vitro-Assays für CHO-Schwesterchromatidaustausch (Klastogenität) und in den Mauslymphomzell-(Mutagenitäts)-Assays unter Verwendung von Hydrochlorothiazidkonzentrationen von 43 bis 1300 µg/ml und im *Aspergillus nidulans non-disjunction*-Assay bei einer nicht spezifizierten Konzentration erzielt.

Zweijährige Fütterungsstudien an Mäusen und Ratten, die unter der Federführung des US National Toxicology Program (NTP) durchgeführt wurden, ergaben keinen Beleg auf ein karzinogenes Potenzial von Hydrochlorothiazid bei weiblichen Mäusen (in Dosen von bis zu etwa 600 mg/kg/Tag) oder bei männlichen und weiblichen Ratten (in Dosen von bis zu etwa 100 mg/kg/Tag). Das NTP fand jedoch uneindeutige Hinweise für Hepatokarzinogenität bei männlichen Mäusen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumhydrogencarbonat
Lactose-Monohydrat
Croscarmellose-Natrium
Vorverkleisterte Stärke (aus Maisstärke)
Natriumstearylumarat

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

Blisterpackungen (Aluminium/Aluminium): 20, 50 und 100 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

PUREN Pharma GmbH & Co. KG
Willy-Brandt-Allee 2
81829 München
Telefon: 089/558909 - 0
Telefax: 089/558909 - 240

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Ramipril-comp PUREN 2,5 mg/12,5 mg:
58311.00.00

Ramipril-comp PUREN 5 mg/25 mg:
58311.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen: 21. Januar 2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen: 20. Februar 2013

10. STAND DER INFORMATION

01.2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig