

FACHINFORMATION

(Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ramipril G.L. 10 mg-Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 10 mg Ramipril.

Sonstige Bestandteile:

Lactose-Monohydrat..... 193,2 mg pro Tablette.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weißer kapselförmige Tabletten mit Bruchrille und der Prägung R4 auf einer Seite und eingekerbten Rändern.

Die Tabletten können in gleiche Hälften geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Essentielle Hypertonie.

Bei Vorliegen einer schweren, malignen Hypertonie sollte die Behandlung mit Ramipril nur unter stationärer Überwachung begonnen werden.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung:

Essentielle Hypertonie

Patienten mit Diuretika-Vorbehandlung bzw. Kochsalzrestriktion:

Salz- und/oder Flüssigkeitsmängel sollen vor Beginn der Therapie mit Ramipril ausgeglichen und eine bestehende Diuretika-Therapie reduziert bzw. mindestens 2-3 Tage vorher (oder auch früher, je nach Wirkdauer des Diuretikums) abgesetzt werden. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz ist dies allerdings gegen das Risiko einer Volumenüberlastung abzuwägen (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Bei diesen Patienten ist die Therapie mit der geringsten Einzeldosis von 1,25 mg Ramipril morgens zu beginnen. Danach sollte die Dosis schrittweise, entsprechend den Bedürfnissen des Patienten, angepasst werden.

Nach Gabe der ersten Dosis, aber auch bei Erhöhung der Dosierung von Ramipril oder/und Schleifendiuretika sind diese Patienten mindestens acht Stunden ärztlich zu überwachen, um eine unkontrolliert auftretende hypotone Reaktion zu vermeiden.

Patienten ohne Diuretika-Vorbehandlung bzw. Kochsalzrestriktion:

Üblicherweise beträgt die Anfangsdosis 2,5 mg Ramipril morgens. Diese Dosis ist in der Regel auch Erhaltungsdosis. Wird mit dieser Dosis keine Blutdrucknormalisierung erreicht, kann nach frühestens 3 Wochen eine Dosiserhöhung auf 5 mg Ramipril pro Tag erfolgen. Die Maximaldosis beträgt 10 mg Ramipril pro Tag.

Ist die blutdrucksenkende Wirkung von 5 mg Ramipril täglich nicht ausreichend, wird empfohlen, die zusätzliche Anwendung z.B. eines Diuretikums oder Calciumantagonisten zu erwägen. Hierdurch kann der blutdrucksenkende Effekt von Ramipril verstärkt werden.

Spezielle Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei diesen Patienten kann es entweder zu einem verstärkten oder verminderten Ansprechen auf die Therapie mit Ramipril kommen. Daher darf die Behandlung nur unter strenger ärztlicher Überwachung begonnen werden. Die maximale Tagesdosis bei diesen Patienten beträgt 2,5 mg Ramipril.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 60 ml/min beträgt die Anfangsdosis 1,25 mg Ramipril. Die Erhaltungsdosis beträgt in der Regel 2,5 mg Ramipril pro Tag. Die Maximaldosis von 5 mg Ramipril pro Tag sollte nicht überschritten werden.

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 10 ml/min beträgt die Anfangsdosis 1,25 mg Ramipril. Die Erhaltungsdosis sollte 2,5 mg Ramipril nicht überschreiten.

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten zur Anwendung bei Kindern vor. Die Anwendung wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen).

Ältere Patienten (>65 Jahre)

Bei älteren Patienten, besonders bei Vorliegen einer kongestiven Herzkrankheit, Nieren- oder Leberinsuffizienz oder gleichzeitiger Gabe von Diuretika ist besondere Vorsicht geboten. Die Dosierung bei der Patientengruppe sollte so niedrig wie möglich sein und sollte titriert werden (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Art der Anwendung:

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, einen der sonstigen Bestandteile oder andere ACE-Hemmer (ACE = Angiotensin Converting Enzyme) (siehe Abschnitt 6.1)
- Angioneurotisches Ödem in der Vorgeschichte (hereditär, idiopathisch oder früheres Angioödem aufgrund der Einnahme von ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (AII-RAs))

- Extrakorporale Behandlungen, bei denen es zu einem Kontakt zwischen Blut und negativ geladenen Oberflächen kommt (siehe Abschnitt 4.5)
- Signifikante beidseitige Nierenarterienstenose oder Nierenarterienstenose bei nur einer funktionsfähigen Niere
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimenon (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Ramipril darf nicht bei hypotensiven oder hämodynamisch instabilen Patienten angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Patientengruppen

Schwangerschaft: Eine Therapie mit ACE-Hemmern wie Ramipril oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIIRAs) sollte während einer Schwangerschaft nicht begonnen werden. Sofern die Fortsetzung der Behandlung mit einem ACE-Hemmer/AIIRA nicht als unumgänglich angesehen wird, sollte vor einer geplanten Schwangerschaft auf eine alternative antihypertensive Behandlung umgestellt werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft besitzt. Sobald eine Schwangerschaft diagnostiziert wurde, sollte die Behandlung mit ACE-Hemmern/AIIRAs sofort abgesetzt und, falls erforderlich, mit einer alternativen antihypertensiven Behandlung begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Patienten mit hohem Hypotonierisiko

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

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

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

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

- *Transiente oder persistierende Herzinsuffizienz nach Myokardinfarkt*

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

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

Ältere Patienten

Siehe Abschnitt 4.2.

Operationen

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

Kontrolle der Nierenfunktion

Die Nierenfunktion sollte vor und während der Behandlung überwacht und eine Dosisanpassung insbesondere in den ersten Behandlungswochen entsprechend vorgenommen werden. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.2) bedürfen einer besonders engmaschigen Kontrolle. Insbesondere bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz oder nach Nierentransplantation besteht das Risiko einer Einschränkung der Nierenfunktion.

Angioneurotische Ödeme

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

Bei Auftreten eines angioneurotischen Ödems ist die Behandlung mit Ramipril abzubrechen.

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

Bei Patienten unter ACE-Hemmern, wie Ramipril, wurde über intestinale angioneurotische Ödeme berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Diese Patienten litten unter Abdominalschmerzen (mit oder ohne Übelkeit oder Erbrechen).

Anaphylaktische Reaktionen während einer Hyposensibilisierung

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

Hyperkaliämie

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

Neutropenie/Agranulozytose

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

Ethnische Unterschiede

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

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

Husten

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

1 Tablette enthält 193,2 mg Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kontraindizierte Kombinationen

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

Kombinationen, die besondere Vorsicht erfordern

Kaliumsalze, Heparin, Kalium sparende Diuretika und andere Wirkstoffe, die das Serumkalium erhöhen (wie Angiotensin-H-Antagonisten, Trimethoprim, Tacrolimus, Ciclosporin): Es kann zum Auftreten einer Hyperkaliämie kommen. Daher muss das Serumkalium engmaschig überwacht werden.

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

Vasopressorische Sympathomimetika und andere Wirkstoffe (z.B. Isoproterenol, Dobutamin, Dopamin, Epinephrin), die die antihypertensive Wirkung von Ramipril schwächen können: Eine regelmässige Kontrolle des Blutdrucks ist empfehlenswert.

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

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

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

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

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Ramipril wird während des ersten Schwangerschaftstrimenons nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4) und ist kontraindiziert während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenons (siehe Abschnitt 4.3).

Die epidemiologische Evidenz bezüglich des Teratogenitätsrisikos nach Exposition mit ACE-Hemmern im ersten Schwangerschaftstrimenon ist nicht schlüssig, jedoch kann ein leicht erhöhtes Risiko nicht ausgeschlossen werden. Außer wenn die Fortsetzung der Behandlung mit dem ACE-Hemmer als unumgänglich angesehen wird, sollte vor einer geplanten Schwangerschaft auf eine alternative antihypertensive Behandlung umgestellt werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft besitzt. Sobald eine Schwangerschaft diagnostiziert wurde, sollte die Behandlung mit dem ACE-Hemmer sofort abgesetzt und falls erforderlich mit einer alternativen Behandlung begonnen werden.

Es ist bekannt, dass die Therapie mit einem ACE-Hemmer/Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (AIIRA) im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenon beim Menschen fetotoxisch wirkt (Nierenfunktionsstörung, Oligohydramnion, Verlangsamung der Schädelossifikation) und beim Neugeborenen toxische Wirkungen (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) auslösen kann (siehe Abschnitt 5.3 „Präklinische Daten zur Sicherheit“). Sollte es ab dem zweiten Schwangerschaftstrimenon zu einer Exposition mit einem ACE-Hemmer gekommen sein, werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

Neugeborene, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, müssen engmaschig im Hinblick auf eine Hypotonie, Oligurie und Hyperkaliämie überwacht werden (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4).

Da keine hinreichenden Daten über die Verwendung von Ramipril während der Stillzeit vorliegen (siehe Abschnitt 5.2), wird Ramipril in der Stillzeit nicht empfohlen. Alternative Behandlungen mit etabliertem Sicherheitsprofil für die Anwendung während der Stillzeit sind vorzuziehen, insbesondere beim Stillen von Neu- und Frühgeborenen.

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

Durch individuell unterschiedlich auftretende Reaktionen kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maß bei Behandlungsbeginn und Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben 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).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Erhöhungen der Serumspiegel von Gesamtcholesterin, Triglyceride sowie Harnsäure. Durch die Erhöhung der Harnstoffkonzentration im Serum können bei entsprechend disponierten Patienten Gichtanfälle ausgelöst werden. Weiters kann es zur Senkung der Hämoglobin- und Hämatokritspiegel sowie der Thrombo- und Leukozytenzahl kommen.

Insbesondere bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen, Kollagenkrankheiten sowie gleichzeitiger Therapie mit anderen Arzneimitteln, die Blutbildveränderungen hervorrufen können (z.B. Immunsuppressiva, Kortikosteroide), kann es selten zu Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie (insbesondere Neutropenie) und Eosinophilie kommen.

Selten (vor allem bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen) treten auch Erhöhungen der Serumwerte von Kreatinin, Harnstoff und Kalium (Hyperkaliämie) auf.

Sehr selten: hämolytische oder aplastische Anämie, Agranulozytose und Panzytopenie (z.B. infolge von Myelosuppression), meist vorübergehende Erhöhung der Serumkonzentration von Bilirubin und Leberenzymen.

Erkrankungen des Nervensystems

Selten: Kopfschmerzen, Müdigkeit, Apathie, Depressionen, Nervosität, Tremor, Schlafstörungen, Somnolenz, Parästhesien, Verwirrtheit, Angstgefühl, Unruhe, Impotenz und Libidoabnahme, Gleichgewichtsstörungen, Hörstörungen (z.B. Ohrensausen), Sehstörungen (z.B. verschwommenes Sehen, Gelbsehen, Verstärkung von Kurzsichtigkeit).

Sehr selten: Geruchs- und Geschmacksveränderungen bis hin zum vorübergehenden Geschmacksverlust.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten: trockener Reizhusten, Bronchitis, Sinusitis, Rhinitis, Pharyngitis

Sehr selten: Bronchospasmen bzw. Dyspnoe.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Selten: Mundtrockenheit, Glossitis, Erbrechen, Magenschmerzen, Verdauungsbeschwerden (in manchen Fällen mit Erhöhung der Pankreasenzyme), Übelkeit, Durchfall, Appetitlosigkeit bzw. Verstopfung.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten: Während der Therapie mit Ramipril kann es zu Nierenfunktionsstörungen kommen, die in Einzelfällen zum akuten Nierenversagen führen können. Dies gilt vor allem bei Patienten mit renovaskulären Erkrankungen (z.B. einer hämodynamisch relevanten Nierenarterienstenose) und bei nierentransplantierten Patienten.

Eine bestehende Proteinurie kann sich verschlechtern, bei Patienten mit diabetischer Nephropathie kann sie jedoch auch abnehmen.

Anfangs kann es zu einer verstärkten Harnausscheidung kommen, die im Zusammenhang mit einer Verbesserung der Herzleistung gesehen werden kann.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Selten: allergische Haut- und Schleimhautreaktionen wie makulopapuläre oder lichenoiden Ex- und Enantheme, Petechien, Urtikaria, Pruritus oder auch schwerwiegende Hautreaktionen wie Erythema multiforme. Diese Hautveränderungen können mit Fieber, Myalgien, Arthralgien, Arth-

ritis, Vaskulitiden, Eosinophilie, Leukozytose und/oder erhöhten ANA-Titern einhergehen. Auch leichte nicht-angioneurotische Ödeme (z.B. im Bereich der Sprunggelenke) sind möglich.

Weiters wurden psoriasisforme und pemphigoide Hautveränderungen, Photosensibilität, Onycholyse, Alopezie, Flush, konjunktivale Reizungen sowie Auslösung oder Verstärkung einer Raynaud-Symptomatik beschrieben.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Selten: Schwäche der Skelettmuskulatur, Gelenks- und Muskelschmerzen, Muskelkrämpfe sowie in schweren Fällen Tetanie.

Gefäßkrankungen

Gelegentlich: Vor allem zu Beginn der Therapie mit Ramipril bzw. bei Erhöhung der Dosis kann es besonders bei Patienten mit Salz- und/oder Flüssigkeitsmangel (z.B. aufgrund von Erbrechen, Durchfall, vorhergegangener Diuretika-Behandlung), mit schwerer Hypertonie, Herzinsuffizienz bzw. hämodynamisch relevanter Nierenarterienstenose zu einem übermäßigen Blutdruckabfall (u.U. bis hin zum Schock) kommen.

Symptome hierfür sind Schwitzen, Schwindel, Schwächegefühl, Benommenheit, Leeregefühl im Kopf (u.U. mit Konzentrationsstörungen), Sehstörungen und Bewusstseinsverlust (Synkope).

Ein übermäßiger Blutdruckabfall kann auch bei erstmaliger Gabe eines zusätzlichen Diuretikums bzw. bei dessen Dosiserhöhung auftreten.

Nach Normalisierung des Blutdrucks und des Flüssigkeitsbestands kann die Behandlung im Allgemeinen fortgesetzt werden.

Weiters wurde im Zusammenhang mit einem verstärkten Blutdruckabfall über folgende Nebenwirkungen berichtet:

Gelegentlich: Tachykardie.

Selten: Palpitationen, Brustschmerz und Herzrhythmusstörungen.

Sehr selten: Durchblutungsstörungen infolge von Gefäßstenosen können sich verschlechtern, vor allem bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit oder hämodynamisch relevanten Stenosen der hirnzuführenden Gefäße. Infolge eines zu starken Blutdruckabfalls kann es zu einer lebensbedrohlichen myokardialen Ischämie (z.B. Angina pectoris und Herzinfarkt) bzw. zerebralen Ischämie (z.B. einer transitorisch ischämischen Attacke oder Apoplexie) kommen.

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Angioneurotische Ödeme mit Atemnot und Beteiligung von Zunge, Rachen und/oder Kehlkopf. In diesen Fällen ist die Therapie sofort abzubrechen und geeignete Notfallmaßnahmen sind zu ergreifen.

Sehr selten: Anaphylaktoide Reaktionen bis hin zum Schock sind in Einzelfällen nicht auszuschließen. Unter der Wirkung von ACE-Hemmern können anaphylaktoide Reaktionen auf andere Substanzen eher auftreten und schwerer verlaufen (u.U. lebensbedrohlich). Dies muss bei einer Desensibilisierungstherapie (z.B. gegen Bienen- und Wespengift) bedacht werden.

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: cholestatischer Ikterus, Leberfunktionsstörungen, Hepatitis (mit z.T. letalen Verläufen), Ileus und Pankreatitis.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

In Abhängigkeit vom Ausmaß der Überdosierung sind folgende Symptome möglich:

Elektrolytstörungen, schwere Hypotonie, Bewusstseinsstörungen (bis hin zum Koma), Konvulsionen, Paresen, Herzrhythmusstörungen, Bradykardie, Kreislaufchock, Nierenversagen.

Therapie einer Überdosierung

Bei Überdosierung bzw. Intoxikation richten sich die Therapiemaßnahmen nach Art und Zeitpunkt der Verabreichung sowie nach Art und Schwere der Symptome. Neben allgemeinen Maßnahmen zur Elimination von Ramipril (z.B. Magenspülungen, Verabreichung von Adsorbentien und Natriumsulfat innerhalb von 30 Minuten nach der Einnahme von Ramipril), müssen unter intensivmedizinischen Bedingungen die vitalen Parameter überwacht bzw. korrigiert werden.

Bei Hypotonie sollte sich der Patient hinlegen und ggf. eine Kochsalz- und Volumensubstitution erhalten. Bei Nichtansprechen sollten Katecholamine i.v. gegeben und bei therapierefraktärer Bradykardie eine Schrittmacher-Therapie durchgeführt werden. Kontrollen des Wasser-, Elektrolyt- und des Säuren-Basen-Haushalts sowie des Blutzuckers und der Nierenfunktion müssen ständig erfolgen.

Bei Hypokaliämie ist eine Kaliumsubstitution erforderlich. Ramipril ist kaum dialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Ramipril ist ein Angiotensin-Konversionsenzym(ACE)-Hemmer, der erst durch hepatische Esterasen in seine aktive Form Ramiprilat umgewandelt wird.

Die Hemmung führt zu einer Verminderung der Bildung von Angiotensin II aus der inaktiven Vorstufe Angiotensin I. Dadurch kommt es zu einer Vasodilatation und somit zu Senkung des Gefäßwiderstands.

Da das Konversionsenzym auch den Abbau von Bradykinin katalysiert, resultiert aus der Hemmung des Enzyms eine Aktivierung des Kallikrein-Kinin-Systems sowohl hinsichtlich der Wirkung zirkulierender als auch lokaler Kinine und konsekutiv eine Aktivierung des Prostaglandin-Systems. Es ist anzunehmen, dass dieser Mechanismus an der blutdrucksenkenden Wirkung beteiligt ist.

Wirkungseintritt	nach ca. 1,5 h
Wirkungsmaximum	nach ca. 5 - 9 h
Wirkungsdauer	ca. 24 h

In einer multizentrischen, plazebokontrollierten Studie, die 2.006 Patienten nach akutem Myokardinfarkt mit klinischen Symptomen einer Herzinsuffizienz (NYHA II und III) umfasste (AIRE-Studie), konnte durch die Behandlung mit Ramipril die Mortalität signifikant verringert werden.

Bei Patienten mit manifester nicht-diabetischer Nephropathie vermindert Ramipril eine Proteinurie, wodurch in der Folge das Fortschreiten einer Niereninsuffizienz und somit die Entwicklung eines terminalen Nierenversagens (Notwendigkeit einer Dialyse oder Nierentransplantation) verringert wird.

Bei Patienten mit diabetischer Mikroalbuminurie vermindert Ramipril die Ausscheidungsrate von Albumin.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption

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

Distribution

Ramipril und Ramiprilat haben ein Verteilungsvolumen von etwa 90 bzw. 430 L. Deutlich höhere Konzentrationen als im Blut werden in der Leber, den Nieren und vor allem in der Lunge gemessen.

Ramipril ist zu ca. 73% an Plasmaproteine gebunden, Ramiprilat zu etwa 56%.

Metabolismus

Ramipril wird durch Esterasen in der Leber zur eigentlich wirksamen Substanz Ramiprilat hydrolysiert. Bei eingeschränkter Leberfunktion kann es zu einer Kumulation von Ramipril, bei eingeschränkter Nierenfunktion zu einer Kumulation von Ramiprilat kommen.

Elimination

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

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

Stillzeit:

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Während Langzeitstudien (bis 12 Monate) mit bis zu 2500 mg/kg Ramipril an Ratten, Hunden und Affen wurde ein erhöhter Speichelfluss, verringerte Erythrozyten-, Hämoglobin- und Hämatokrit-Werte, ein Anstieg der Harnstoffkonzentration im Serum und Gewichtsverlust beobachtet. Diese Symptome waren reversibel.

Es wurden keine Hinweise auf ein mutagenes oder kanzerogenes Potential von Ramipril gefunden.

ACE-Hemmer weisen kein teratogenes Potential auf, wenn sie während des ersten Trimesters gegeben werden. Bei einer länger andauernden Behandlung während des zweiten und dritten Trimesters können starker Blutdruckabfall (mit Todesfolge), Anurie und Nierenversagen beim Nachwuchs auftreten.

Es gibt keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit durch Ramipril.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumhydrogencarbonat,
Lactose-Monohydrat,
Croscarmellose-Natrium,
vorverkleisterte Stärke,
Natriumstearyl fumarat.

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 Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung (Al/Al) mit 30 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-27178

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

04.09.2007

10. STAND DER INFORMATION

April 2010

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.