

Ramipril AbZ Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ramipril AbZ 2,5 mg Tabletten

Ramipril AbZ 5 mg Tabletten

Ramipril AbZ 10 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ramipril AbZ 2,5 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 2,5 mg Ramipril.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 155 mg Lactose-Monohydrat.

Ramipril AbZ 5 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 5 mg Ramipril.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 94 mg Lactose-Monohydrat.

Ramipril AbZ 10 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 10 mg Ramipril.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 193,2 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Ramipril AbZ 2,5 mg Tabletten

Hellgelbe mit gelben bis gelb-orangen Punkten, runde, bikonvexe Tabletten mit einseitiger Bruchkerbe und einem Durchmesser von 8,0 mm.

Ramipril AbZ 5 mg Tabletten

Pinke mit rötlichbraunen unregelmäßigen Punkten, runde, bikonvexe Tabletten mit einseitiger Bruchkerbe und einem Durchmesser von 6,5 mm.

Ramipril AbZ 10 mg Tabletten

Weiß bis gebrochen weiß, runde, bikonvexe Tabletten mit einseitiger Bruchkerbe und einem Durchmesser von 9,0 mm.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Behandlung der Hypertonie
- Kardiovaskuläre Prävention: Senkung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität bei Patienten mit:
 - manifester atherothrombotischer kardiovaskulärer Erkrankung (vorausgegangene koronare Herzerkrankung oder zerebraler Insult oder periphere arterielle Verschlusskrankheit) oder
 - Diabetes und zusätzlich mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor (siehe Abschnitt 5.1).

- Behandlung von Nierenerkrankungen:
 - Beginnende glomeruläre diabetische Nephropathie mit Mikroalbuminurie.
 - Manifeste glomeruläre diabetische Nephropathie mit Makroproteinurie bei Patienten mit mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor (siehe Abschnitt 5.1).
 - Manifeste glomeruläre nicht diabetische Nephropathie mit Makroproteinurie ≥ 3 g/Tag (siehe Abschnitt 5.1).
- Behandlung der symptomatischen Herzinsuffizienz
- Sekundäre Prävention nach akutem Myokardinfarkt: Reduktion der Mortalität ab der Akutphase eines Myokardinfarkts bei Patienten mit klinischen Anzeichen einer Herzinsuffizienz, wobei die Therapie mehr als 48 Stunden nach dem akuten Myokardinfarkt begonnen wird.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Mit Diuretika behandelte Patienten

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

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

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

Hypertonie

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

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

Anfangsdosis

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

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

Dosiseinstellung und Erhaltungsdosis

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

Kardiovaskuläre Prävention

Anfangsdosis

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

Dosiseinstellung und Erhaltungsdosis

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

Siehe auch die Dosierung bei Patienten unter Diuretika weiter oben.

Behandlung von Nierenerkrankungen

Patienten mit Diabetes und Mikroalbuminurie

Anfangsdosis

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

Dosiseinstellung und Erhaltungsdosis

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

Ramipril AbZ Tabletten

Patienten mit Diabetes und zusätzlich mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor

Anfangsdosis

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

Dosiseinstellung und Erhaltungsdosis

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

Patienten mit nicht diabetischer Nephropathie und einer Makroproteinurie ≥ 3 g/Tag

Anfangsdosis

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

Dosiseinstellung und Erhaltungsdosis

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

Symptomatische Herzinsuffizienz

Anfangsdosis

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

Dosiseinstellung und Erhaltungsdosis

Ramipril AbZ sollte durch Verdopplung der Dosis alle ein bis 2 Wochen bis auf eine Tageshöchstdosis von 10 mg eingestellt werden. Es empfiehlt sich, die Dosis auf 2 Gaben täglich aufzuteilen.

Sekundäre Prävention nach akutem Myokardinfarkt mit Herzinsuffizienz

Anfangsdosis

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

Siehe auch die Dosierung bei Patienten unter Diuretika weiter oben.

Dosiseinstellung und Erhaltungsdosis

Die Tagesdosis wird anschließend durch Verdopplung der Dosis in Intervallen von ein bis 3 Tagen bis zum Erreichen der angestrebten Erhaltungsdosis von 5 mg 2-mal täglich gesteigert.

Die Erhaltungsdosis wird, wenn möglich, auf 2 Gaben pro Tag verteilt.

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

Besondere Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

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

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (siehe Abschnitt 5.2)

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

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. Es sollte eine niedrigere Anfangsdosis von 1,25 mg *Ramipril* erwogen werden.

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Es wird empfohlen, *Ramipril AbZ* täglich zur selben Tageszeit einzunehmen.

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

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

Die Teilung der Tabletten geschieht folgendermaßen: Man legt die Tabletten auf eine ebene, harte Oberfläche (z. B. Tisch) und teilt die Tabletten, indem man mit den Zeigefingern oder Daumen beider Hände rechts und links der Bruchkerben auf die Außenseiten der Tablette in Richtung Unterlage drückt.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder andere ACE-Hemmer (ACE = Angiotensin Converting Enzyme).
- Angioödem in der Vorgeschichte (hereditär, idiopathisch oder früheres Angioödem aufgrund der Einnahme von ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIIRAs)).
- 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 Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).
- *Ramipril* darf nicht bei hypotensiven oder hämodynamisch instabilen Patienten angewendet werden.
- Die gleichzeitige Anwendung von *Ramipril AbZ* 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. 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-Antagonisten (AIIIRAs) sollte nicht während einer 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/AIIIRAs ist zwingend erforderlich. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit ACE-Hemmern/AIIIRAs 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 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 Zerebralschämie bei akuter Hypotonie

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

- *Ältere Patienten*

Siehe Abschnitt 4.2.

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.

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.

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 AbZ* 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.

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 (mammalian Target of Rapamycin)-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 Patienten unter ACE-Hemmern, wie *Ramipril AbZ*, wurde über intestinale Angioödem 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 AbZ* erwogen werden.

Ramipril AbZ Tabletten

Serumkalium

Bei einigen Patienten unter ACE-Hemmern, wie *Ramipril AbZ*, 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, Hypoaldosteronismus oder Patienten mit Dehydratation, akuter kardialer Dekompensation oder metabolischer Azidose.

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 oder andere Wirkstoffe, die das Serumkalium erhöhen (z. B. Heparin, 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).

Wenn eine gleichzeitige Einnahme der oben genannten Substanzen angebracht ist, ist eine regelmäßige Kontrolle des Serumkaliums notwendig (siehe Abschnitt 4.5).

Überwachung der Elektrolyte: Hyponatriämie

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

Neutropenie/Agranulozytose

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

Ethnische Unterschiede

ACE-Hemmer verursachen bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe häufiger Angioödem 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 Renin-Spiegel 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.

Sonstige Bestandteile

Lactose

Die Tabletten enthalten Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten *Ramipril AbZ* nicht einnehmen.

Natrium

Dieses Arzneimittel 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

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. Zu Beginn der Behandlung ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

Kontraindizierte Kombinationen

Sacubitril/Valsartan'

Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Sacubitril/Valsartan ist wegen des erhöhten Risikos eines Angioödems kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Die Behandlung mit Ramipril darf erst 36 Stunden nach Einnahme der letzten Dosis einer Sacubitril/Valsartan-Therapie begonnen werden. Eine Sacubitril/Valsartan-Therapie darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis von Ramipril begonnen werden.

Extrakorporale Behandlungen, bei denen es zu einem Kontakt zwischen Blut und negativ geladenen Oberflächen kommt, wie Hämodialyse oder Hämofiltration mit bestimmten High-Flux-Membranen (z. B. Polyacrylnitril-Membranen) 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.

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.

Tacrolimus

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

Antidiabetika, einschließlich Insulin

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

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.

Ramipril AbZ Tabletten

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Ramipril AbZ 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 während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters fetotoxische Effekte (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und neonatal-toxische Effekte (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) hat (siehe Abschnitt 5.3). Im Falle einer Exposition mit ACE-Hemmern ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen. Neugeborene, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, sollten häufig wiederholt auf Hypotonie, Oligurie und Hyperkaliämie untersucht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Stillzeit

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

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

Einige Nebenwirkungen (z. B. Symptome eines niedrigen Blutdrucks, wie Schwindel) können die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit des Patienten einschränken und stellen somit in Situationen, in denen diese Fähigkeiten von besonderer Bedeutung sind (z. B. Führen eines Fahrzeugs oder Bedienen von Maschinen), ein Risiko dar.

Dies gilt insbesondere zu Beginn der Behandlung oder bei einem Wechsel des Präparats. Das Führen eines Fahrzeugs oder Bedienen von Maschinen ist mehrere Stunden nach der ersten Dosis oder nachfolgenden Dosiserhöhungen nicht ratsam.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Tabellarische Darstellung der Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

| | Häufig | Gelegentlich | Selten | Sehr selten | Nicht bekannt |
|---|--------|--------------|--|-------------|--|
| <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i> | | Eosinophilie | Rückgang der Leukozytenzahl (einschl. Neutropenie oder Agranulozytose) oder der Erythrozytenzahl, verringerte Hämoglobinwerte, Rückgang der Thrombozytenzahl | | Knochenmarkdepression, Panzytopenie, hämolytische Anämie |
| <i>Erkrankungen des Immunsystems</i> | | | | | Anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen, |

Ramipril AbZ Tabletten

| | | | | | |
|--|---|--|---|--|---|
| | | | | | Anstieg antinukleärer Antikörper |
| Endokrine Erkrankungen | | | | | Syndrom der inadäquaten antidiuretischen Hormonsekretion (SIADH) |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | Anstieg des Serumkaliums | Anorexie, Appetitlosigkeit | | | Abfall des Serumnatriums |
| Psychiatrische Erkrankungen | | Depressive Verstimmungen, Angst, Nervosität, Unruhe, Schlafstörungen, einschl. Somnolenz | Verwirrtheit | | Aufmerksamkeitsstörungen |
| Erkrankungen des Nervensystems | Kopfschmerzen, Schwindel | Vertigo, Parästhesien, Verlust des Geschmackssinns, Geschmacksstörungen | Tremor, Gleichgewichtstörungen | | Zerebrale Ischämie, einschl. ischämischer Schlaganfall und transitorischer ischämischer Attacken, Beeinträchtigung der psychomotorischen Fähigkeiten, Gefühl des Brennens, Geruchsstörungen |
| Augenerkrankungen | | Sehstörungen, einschl. verschwommenes Sehen | Konjunktivitis | | |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | | | Hörstörungen, Tinnitus | | |
| Herzerkrankungen | | Myokardischämie, einschl. Angina pectoris oder Myokardinfarkt, Tachykardie, Arrhythmie, Palpitationen, periphere Ödeme | | | |
| Gefäßerkrankungen | Hypotonie, orthostatischer Blutdruckabfall, Synkope | Flush | Gefäßstenose, Hypoperfusion, Vaskulitis | | Raynaud-Syndrom |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | Trockener Reizhusten, Bronchitis, Sinusitis, Dyspnoe | Bronchospasmus, einschl. Verschlechterung eines Asthma bronchiale, Schwellungen der Nasenschleimhaut | | | |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Entzündungen des Magen-Darm-Traktes, Verdauungsstörungen, Bauchschmerzen, | Pankreatitis (in Ausnahmefällen mit Todesfolge), Anstieg der Pankreasenzyme, | Glossitis | | Stomatitis aphthosa |

Ramipril AbZ Tabletten

| | | | | | |
|---|---|--|--|-------------------|---|
| | Dyspepsie, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen | Angioödeme des Dünndarms, Schmerzen im Oberbauch einschl. Gastritis, Obstipation, Mundtrockenheit | | | |
| <i>Leber- und Gallen- erkrankungen</i> | | Erhöhung von Leberenzymen und/oder konjugier- tem Bilirubin | Cholestatische Gelbsucht, Leberzellschäden | | Akutes Leberversagen, cholestatische oder zytolytische Hepatitis (in Ausnahmefällen mit Todesfolge) |
| <i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i> | Exanthem, insbesondere makulopapulös | Angioödeme; in Ausnahmefällen kann die Atem- wegsobstruktion aufgrund der Angio- ödeme tödlich sein, Pruritus, Hyperhidrose | Exfoliative Dermatitis, Urtikaria, Onycholyse | Photosensibilität | Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, Pemphigus, Verschlimmerung einer Psoriasis, psoriasiforme Dermatitis, pemphigoides oder lichenoides Exanthem oder Enanthem, Alopezie |
| <i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</i> | Muskelkrämpfe, Myalgie | Arthralgie | | | |
| <i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i> | | Nierenfunktions- störungen, einschl. akutes Nierenversa- gen, gesteigerte Diurese, Verschlech- terung einer vorbe- stehenden Protein- urie, Anstieg von Serumharnstoff, Anstieg von Serumkreatinin | | | |
| <i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i> | | Vorübergehende erektile Impotenz, verminderte Libido | | | Gynäkomastie |
| <i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i> | Brustschmerzen, Müdigkeit | Fieber | Asthenie | | |

Kinder und Jugendliche

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

- Tachykardie, Nasenverstopfung und Rhinitis: „häufig“ (d. h. $\geq 1/100$, $< 1/10$) bei Kindern und Jugendlichen und „gelegentlich“ (d. h. $\geq 1/1.000$, $< 1/100$) bei Erwachsenen.

Ramipril AbZ Tabletten

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website:

www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

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

Therapiemaßnahmen

Der Patient muss engmaschig überwacht werden. Die Therapie ist symptomatisch und unterstützend. Zu hilfreichen Maßnahmen gehören eine primäre Detoxifikation (Magenspülung, Gabe eines Adsorptionsmittels) und Maßnahmen zur Wiederherstellung des hämodynamischen Gleichgewichts, wie die Gabe von α_1 -adrenergen Agonisten oder Angiotensin II (Angiotensinamid). Ramiprilat, der aktive Metabolit von Ramipril ist kaum dialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Ramiprilat, der aktive Metabolit des Prodrugs Ramipril, hemmt das Enzym Dipeptidylcarboxypeptidase I (auch als Angiotensin Converting Enzyme oder Kininase II bekannt). Dieses Enzym katalysiert in Plasma und Gewebe die Umwandlung von Angiotensin I in die vasokonstriktorisch wirkende Substanz Angiotensin II und den Abbau des Vasodilatators 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 Aldosteron-Sekretion. Im Durchschnitt sprachen Hypertoniker mit schwarzer Hautfarbe (afrokaribische Patienten), generell eine hypertensive Population mit niedriger Renin-Aktivität, geringer auf eine Monotherapie mit ACE-Hemmern an als Patienten mit nicht schwarzer Hautfarbe.

Pharmakodynamische Wirkungen

Antihypertensive Eigenschaften

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

Bei den meisten Patienten zeigt sich der Beginn der antihypertensiven Wirkung einer Einzeldosis ca. 1 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).

Herzinsuffizienz

Ramipril ist neben der herkömmlichen Diuretika-Therapie und optionalen Herzglykosiden nachweislich bei Patienten mit Herzinsuffizienz des funktionalen Schweregrads II-IV der NYHA-Klassifikation wirksam. Der Wirkstoff hat eine positive Wirkung auf die kardiale Hämodynamik (Abnahme

des links- und rechtsventrikulären Füllungsdrucks, Verringerung des Gesamtwiderstands peripherer Gefäße, Zunahme des Herzminutenvolumens und Verbesserung des Herzindexes).

Ramipril verminderte auch die neuroendokrine Aktivierung.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Kardiovaskuläre Prävention/Nephroprotektion

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

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

Die HOPE-Studie: die wichtigsten Ergebnisse

| | Ramipril | Placebo | Relatives Risiko (Konfidenzintervall 95%) | p-Wert |
|---|------------------|------------------|--|-------------------|
| | % | % | | |
| Alle Patienten | n = 4.645 | n = 4.652 | | |
| Im primären Endpunkt zusammengefasste Ereignisse | 14,0 | 17,8 | 0,78 (0,70-0,86) | < 0,001 |
| Myokardinfarkt | 9,9 | 12,3 | 0,80 (0,70-0,90) | < 0,001 |
| Kardiovaskulär bedingter Tod | 6,1 | 8,1 | 0,74 (0,64-0,87) | < 0,001 |
| Zerebraler Insult | 3,4 | 4,9 | 0,68 (0,56-0,84) | < 0,001 |
| | | | | |
| Sekundäre Endpunkte | | | | |
| Tod beliebiger Ursache | 10,4 | 12,2 | 0,84 (0,75-0,95) | 0,005 |
| Revaskularisierung | 16,0 | 18,3 | 0,85 (0,77-0,94) | 0,002 |
| Krankenhausaufenthalt wegen instabiler Angina | 12,1 | 12,3 | 0,98 (0,87-1,10) | NS |
| Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz | 3,2 | 3,5 | 0,88 (0,70-1,10) | 0,25 |
| Diabetes-bedingte Komplikationen | 6,4 | 7,6 | 0,84 (0,72-0,98) | 0,03 |

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

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

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

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

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

In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien („ONTARGET“ [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] und „VA NEPHRON-D“ [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) wurde die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers mit einem

Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten untersucht.

Die „ONTARGET“-Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D“-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt.

Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität, während ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde. Aufgrund vergleichbarer pharmakodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten übertragbar. Aus diesem Grund sollten ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

In der „ALTITUDE“-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nierenerkrankung und/oder kardiovaskulärer Erkrankung einen Zusatznutzen hat. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendet. Sowohl kardiovaskuläre Todesfälle als auch Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, ebenso unerwünschte Ereignisse und besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

Sekundäre Prävention nach akutem Myokardinfarkt

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

Kinder und Jugendliche

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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 bis 4 Stunden nach der Einnahme von Ramipril erreicht. Steady-state-Plasmakonzentrationen von Ramiprilat werden nach 1-mal täglicher Einnahme üblicher Ramipril-Dosen nach etwa 4 Behandlungstagen erreicht.

Verteilung:

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

Biotransformation:

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

Elimination:

Die Ausscheidung der Metaboliten erfolgt vorwiegend renal.

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

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

Ramipril AbZ Tabletten

Stillzeit

Nach einer oralen Einzeldosis von 10 mg Ramipril konnte eine Ramipril-Konzentration in der Muttermilch nicht nachgewiesen werden. Die Auswirkung nach Mehrfachdosen 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.

Kinder und Jugendliche

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

Bei sehr jungen Ratten wurde eine irreversible Nierenschädigung nach einmaliger Ramipril-Gabe beobachtet.

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

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumhydrogencarbonat
 Lactose-Monohydrat
 Croscarmellose-Natrium
 Vorverkleisterte Stärke (aus Maisstärke)
 Natriumstearyl fumarat (Ph.Eur.)
 Eisen(III)-hydroxid-oxid H_2O (nur 2,5 mg und 5 mg Tabletten)
 Eisen(III)-oxid (nur 5 mg Tabletten)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Ramipril AbZ Tabletten

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen (Al/Al)

Packung mit 20 Tabletten

Packung mit 50 Tabletten

Packung mit 100 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AbZ-Pharma GmbH

Graf-Arco-Str. 3

89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Ramipril AbZ 2,5 mg Tabletten

58575.00.00

Ramipril AbZ 5 mg Tabletten

58575.01.00

Ramipril AbZ 10 mg Tabletten

58575.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassungen: 21. Januar 2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen: 4. September 2008

10. STAND DER INFORMATION

September 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

ZUSÄTZLICHE ANGABEN ZUR BIOVERFÜGBARKEIT

Ramipril AbZ 2,5 mg Tabletten

Für *Ramipril AbZ 2,5 mg Tabletten* wurde im Jahr 2002 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 36 Probanden im Vergleich zu *Delix[®] 2,5 mg Tabletten* durchgeführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Pharmakokinetische Parameter von Ramipril nach Einmalgabe von 2 Tabletten *Ramipril AbZ 2,5 mg Tabletten* bzw. 2 Tabletten *Delix[®] 2,5 mg Tabletten*:

| Ramipril AbZ 2,5 mg Tabletten vs. Delix [®] 2,5 mg Tabletten Verhältnisse der Mittelwerte (90%-Konfidenzintervall) | |
|--|------------------------|
| C _{max} | 90,8 % (81,3-101,5 %) |
| AUC _{0-t} | 99,2 % (94,3-104,4 %) |
| AUC _{0-∞} | 102,4 % (96,6-108,4 %) |

C_{max} maximale Plasmakonzentration

AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

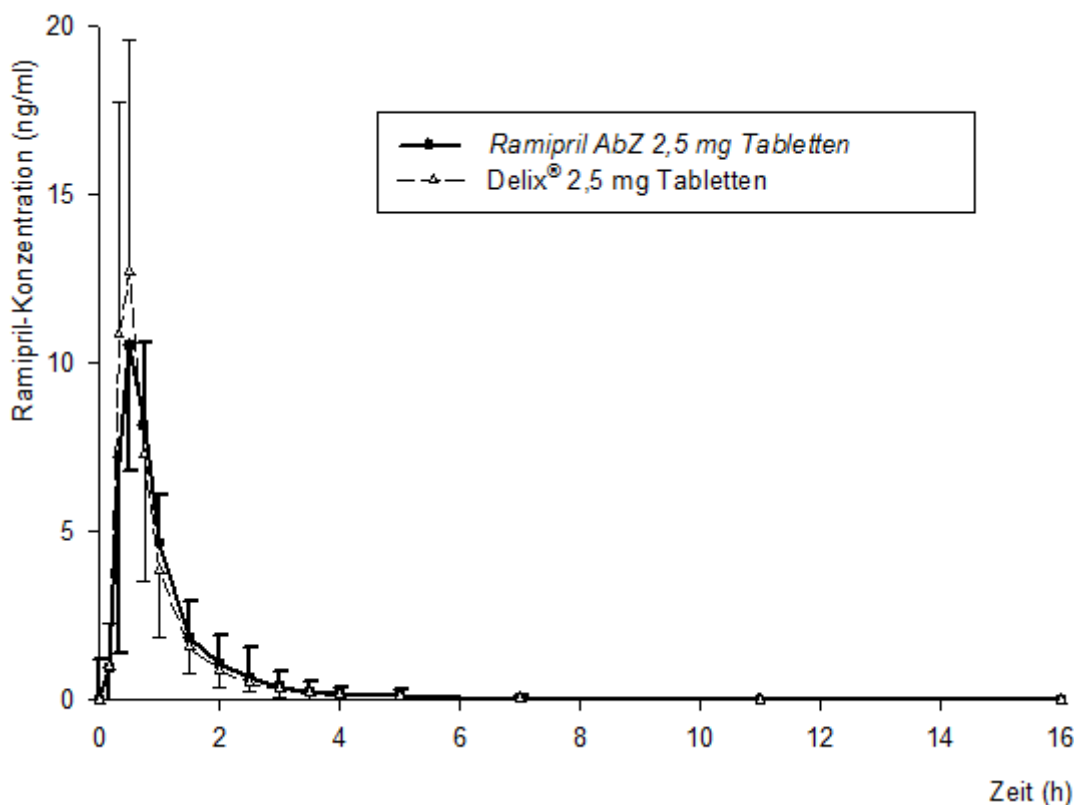


Abb. 1: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Ramipril nach Einmalgabe von 2 Tabletten *Ramipril AbZ 2,5 mg Tabletten* bzw. 2 Tabletten *Delix[®] 2,5 mg Tabletten*.

Ramipril AbZ Tabletten

Pharmakokinetische Parameter von Ramiprilat nach Einmalgabe von 2 Tabletten Ramipril AbZ 2,5 mg Tabletten bzw. 2 Tabletten Delix[®] 2,5 mg Tabletten:

| | Ramipril AbZ 2,5 mg Tabletten vs. Delix[®] 2,5 mg Tabletten Verhältnisse der Mittelwerte (90%-Konfidenzintervall) |
|------------------|--|
| C_{\max} | 102,3 % (95,5-109,6 %) |
| AUC_{0-t} | 100,0 % (97,3-102,8 %) |
| $AUC_{0-\infty}$ | 101,3 % (96,9-105,8 %) |

C_{\max} maximale Plasmakonzentration

AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

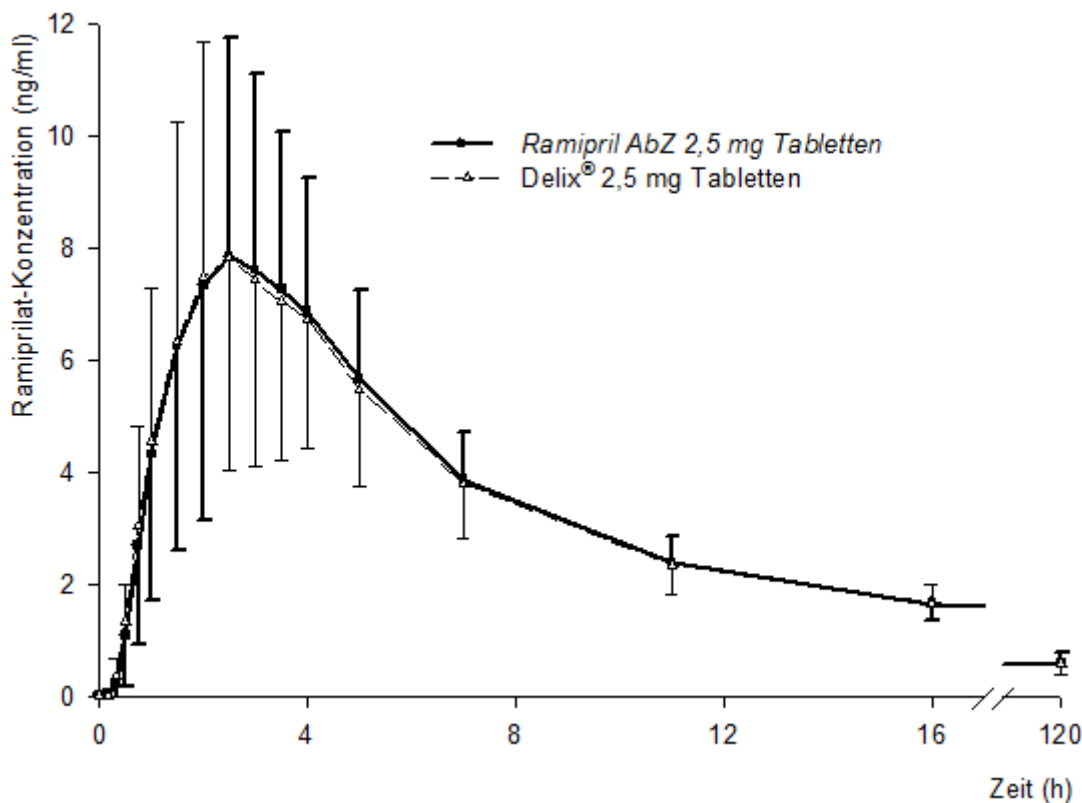


Abb. 2: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Ramiprilat nach Einmalgabe von 2 Tabletten Ramipril AbZ 2,5 mg Tabletten bzw. 2 Tabletten Delix[®] 2,5 mg Tabletten.

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen von Ramipril und Ramiprilat bezüglich C_{\max} , AUC_{0-t} und $AUC_{0-\infty}$ dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.

Ramipril AbZ Tabletten

Ramipril AbZ 10 mg Tabletten

Für *Ramipril AbZ 10 mg Tabletten* wurde im Jahr 2002 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 36 Probanden im Vergleich zu *Delix[®] protect 10 mg Tabletten* durchgeführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Pharmakokinetische Parameter von Ramipril nach Einmalgabe von 1 Tablette *Ramipril AbZ 10 mg Tabletten* bzw. 1 Tablette *Delix[®] protect 10 mg Tabletten*:

| Ramipril AbZ 10 mg Tabletten vs. Delix protect 10 mg Tabletten [®] Verhältnisse der Mittelwerte (90%-Konfidenzintervall) | |
|--|------------------------|
| C_{\max} | 106,0 % (93,8-119,8 %) |
| AUC_{0-t} | 106,0 % (98,0-114,6 %) |
| $AUC_{0-\infty}$ | 106,1 % (98,6-114,3 %) |

C_{\max} maximale Plasmakonzentration

AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

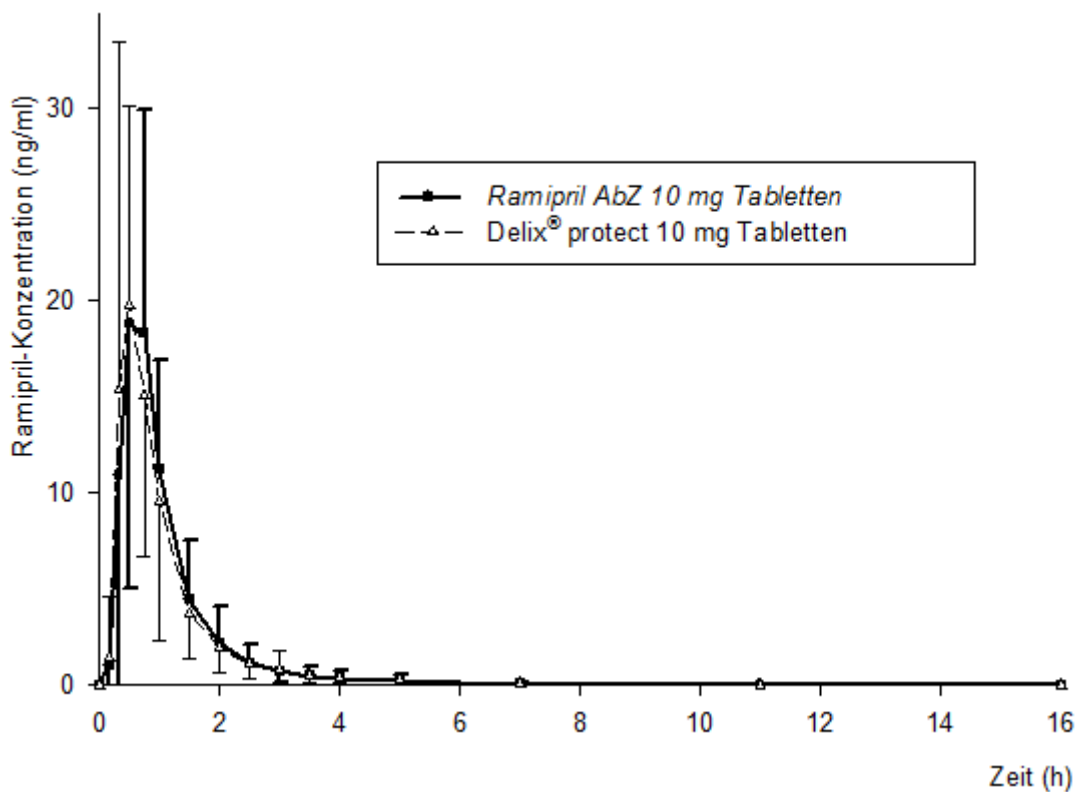


Abb. 3: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Ramipril nach Einmalgabe von 1 Tablette *Ramipril AbZ 10 mg Tabletten* bzw. 1 Tablette *Delix[®] protect 10 mg Tabletten*.

Ramipril AbZ Tabletten

Pharmakokinetische Parameter von Ramiprilat nach Einmalgabe von 1 Tablette Ramipril AbZ 10 mg Tabletten bzw. 1 Tablette Delix[®] protect 10 mg Tabletten:

| Ramipril AbZ 10 mg Tabletten vs. Delix protect 10 mg Tabletten [®] Verhältnisse der Mittelwerte (90%-Konfidenzintervall) | |
|--|-------------------------|
| C_{\max} | 106,0 % (99,4-112,9 %) |
| AUC_{0-t} | 103,5 % (100,8-106,2 %) |
| $AUC_{0-\infty}$ | 105,2 % (102,0-108,6 %) |

C_{\max} maximale Plasmakonzentration

AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

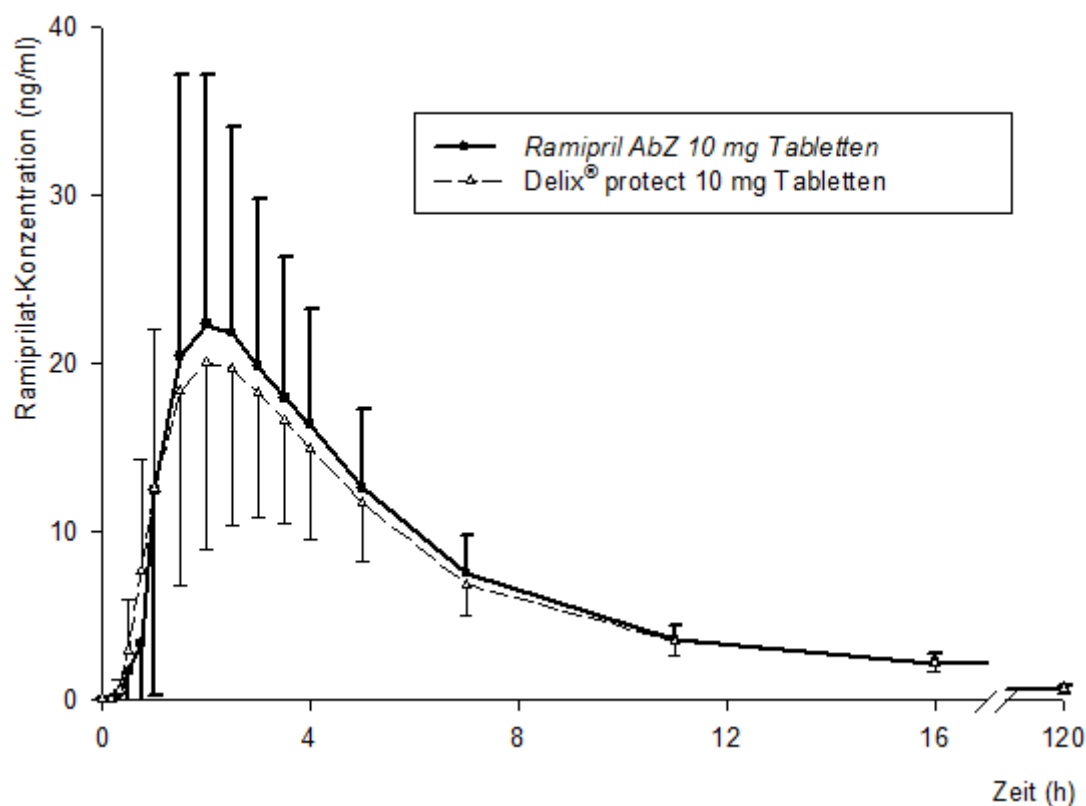


Abb. 4: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Ramiprilat nach Einmalgabe von 1 Tablette Ramipril AbZ 10 mg Tabletten bzw. 1 Tablette Delix[®] protect 10 mg Tabletten.

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzscheidung

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen von Ramipril und Ramiprilat bezüglich C_{\max} , AUC_{0-t} und $AUC_{0-\infty}$ dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.