

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Delix 2,5 plus
2,5 mg/12,5 mg Tabletten

Delix 5 plus
5 mg/25 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Delix 2,5 plus
1 Tablette enthält 2,5 mg Ramipril und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Delix 5 plus
1 Tablette enthält 5 mg Ramipril und 25 mg Hydrochlorothiazid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Delix 2,5 plus
Weiße bis fast weiße, längliche Tablette mit Bruchkerbe, einer Größe von 8 × 4,4 mm, beide Seiten mit „HNV“ und Firmenlogo geprägt. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Delix 5 plus
Weiße bis fast weiße, längliche Tablette mit Bruchkerbe, einer Größe von 10 × 5,6 mm, beide Seiten mit „HNV“ und Firmenlogo geprägt. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Es wird empfohlen, Delix plus einmal täglich zur selben Tageszeit, vorzugsweise morgens, einzunehmen.

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

Delix plus muss mit Flüssigkeit geschluckt werden. Die Tablette darf nicht zerkaut oder zerstoßen werden.

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 Delix plus 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 Delix plus eine Verringerung der Dosis oder ein Absetzen des Diuretikums erwogen werden.

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

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion
Wegen des Bestandteils Hydrochlorothiazid ist Delix plus 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 Delix plus 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 Delix plus nur unter strenger medizinischer Überwachung eingeleitet werden, die höchste Tagesdosis beträgt 2,5 mg Ramipril und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Delix plus 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 Doseinstellung allmählicher vorgenommen werden, da die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen höher ist.

Kinder und Jugendliche

Delix plus 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.

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-Rezeptor-Antagonisten).

- Gleichzeitige Anwendung mit Sacubitril/Valsartan (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
- Extrakorporale Behandlungen, bei denen es zu einem Kontakt zwischen Blut und negativ geladenen Oberflächen kommt (siehe Abschnitt 4.5).
- Signifikante beidseitige Nierenarterienstenose oder 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 Delix plus verschlechtern können (siehe Abschnitt 4.4).
- Schwere Einschränkung der Leberfunktion, hepatische Enzephalopathie.
- Die gleichzeitige Anwendung von Delix plus 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).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die AnwendungBesondere Patientengruppen• Schwangerschaft

Eine Behandlung mit ACE-Hemmern wie Ramipril oder Angiotensin-II-Antagonisten (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 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).

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 Thiazid-diuretika eine Hypokaliämie entwickeln, die gleichzeitige Therapie mit Ramipril kann jedoch eine durch Diuretika induzierte Hypokaliämie verringern. Das Risiko einer Hypokaliämie ist am größten bei Patienten mit Leberzirrhose, bei Patienten mit gesteigerter Diurese, bei Patienten mit unzureichender Elektrolytaufnahme und bei Patienten unter gleichzeitiger Therapie mit Kortikosteroiden oder ACTH (siehe Abschnitt 4.5). Die erste Messung des Serumkaliumspiegels sollte in der ersten Woche nach Behandlungsbeginn durchgeführt werden. Wenn niedrige Kaliumspiegel festgestellt werden, ist eine Korrektur erforderlich. Es kann eine Verdünnungshyponatriämie auftreten. Erniedrigte Natriumspiegel können anfangs asymptomatisch sein; eine regelmäßige Untersuchung ist daher unbedingt notwendig. Bei älteren Patienten und Patienten mit Leberzirrhose sollten die Untersuchungen häufiger stattfinden. Es hat sich gezeigt, dass Thiazide die Magnesiumausscheidung im Urin erhöhen. Dies kann zu einer Hypomagnesiämie führen.

Überwachung der Elektrolyte: Hyperkaliämie

Bei einigen Patienten unter ACE-Hemmern, wie Delix plus, wurde das Auftreten einer Hyperkaliämie beobachtet. Zu Patienten, bei denen das Risiko einer Hyperkaliämie besteht, gehören Patienten mit Niereninsuffizienz, Ältere (> 70 Jahre), Patienten mit nicht oder unzureichend behandeltem Diabetes mellitus oder Patienten, die Kaliumsalze, kaliumsparende Diuretika und andere Wirkstoffe, die das Serumkalium erhöhen, anwenden, ebenso Patienten mit Zuständen wie Dehydratation, akute Herzdekompensation oder metabolische Acidose. Wenn eine gleichzeitige Einnahme der oben genannten Substanzen angebracht ist, wird die regelmäßige Kontrolle des Serumkaliums empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Überwachung der Elektrolyte: Hyponatriämie

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

Hepatische Enzephalopathie

Elektrolytstörungen aufgrund einer Therapie mit Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, können zu einer hepatischen Enzephalopathie bei Patienten mit Lebererkrankungen führen. Im Falle einer hepa-

tischen Enzephalopathie sollte die Behandlung sofort abgesetzt werden.

Hyperkalzämie

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

Angioödeme

Bei Patienten unter ACE-Hemmern, einschließlich Ramipril, wurde das Auftreten von Angioödemem berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Das Risiko für das Auftreten von Angioödemem (z. B. Schwellung der Atemwege oder der Zunge mit oder ohne Beeinträchtigung der Atemwege) kann bei Patienten erhöht sein, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, die Angioödeme verursachen können, wie z. B. mTOR-(mammalian target of rapamycin)-Inhibitoren (z. B. Temsirolimus, Everolimus, Sirolimus), Vildagliptin oder Nephilysin-(NEP)-Inhibitoren (wie z. B. Racecadotril). Aufgrund eines erhöhten Risikos eines Angioödems ist die Kombination von Ramipril mit Sacubitril/Valsartan kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Bei Auftreten eines Angioödems ist die Behandlung mit Delix plus 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 Delix plus, wurde das Auftreten von intestinalen Angioödemem berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Diese Patienten litten unter Abdominalschmerzen (mit oder ohne Übelkeit oder Erbrechen). Die Symptome des intestinalen Angioödems verschwanden, nachdem der ACE-Hemmer abgesetzt wurde.

Anaphylaktische Reaktionen während einer Hyposensibilisierung

Unter ACE-Hemmern 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 Delix plus 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 Delix plus 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 Kurzsichtigkeit und Engwinkelglaukom

Das Sulfonamid Hydrochlorothiazid kann eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die

zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, akuter transienter Kurzsichtigkeit und zu einem akuten Engwinkelglaukom führen kann. Symptome wie eine akut einsetzende verminderte Sehschärfe oder Augenschmerzen treten typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Behandlungsbeginn auf. Ein unbehandeltes akutes Engwinkelglaukom kann zu dauerhaftem Sehverlust führen. Als Erstmaßnahme sollte Hydrochlorothiazid so schnell wie möglich abgesetzt werden. Umgehende medizinische oder operative Behandlungen müssen bei anhaltendem unkontrolliertem Augeninnendruck in Betracht gezogen werden. Risikofaktoren, die die Entstehung eines akuten Engwinkelglaukoms begünstigen könnten, schließen eine Allergie gegenüber Sulfonamiden oder Penicillinen in der Krankengeschichte ein.

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 erythematoses 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 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.

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 Thiazidtherapie 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 erythematoses wurde berichtet.

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

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

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

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

Nicht-melanozytärer Hautkrebs

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

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) 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 An-

wendung einer einzelnen Substanz, die auf das RAAS wirkt, mit einer höheren Rate an unerwünschten Ereignissen wie Hypotonie, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einhergeht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Kontraindizierte Kombinationen

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

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

Kombinationen, die besondere Vorsicht erfordern

Kaliumsalze, Heparin, kaliumsparende Diuretika und andere Wirkstoffe, die das Serumkalium erhöhen (wie Angiotensin-II-Antagonisten, Trimethoprim allein oder in einer fixen Kombination mit Sulfamethoxazol, 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 (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 Thiaziduretika 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 Delix plus ist zu erwarten. Außerdem kann die gleichzeitige Behandlung mit ACE-Hemmern und NSAID das Risiko einer Nierenfunktionsstörung und eines Anstiegs des Serumkaliumspiegels erhöhen.

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

Kortikosteroide, ACTH, Amphotericin B, Carbenoxolon, große Lakritz-mengen, Laxativa (bei längerer Anwendung) und andere Kaliuretika oder Wirkstoffe, die das Serumkalium senken: erhöhtes Risiko einer Hypokaliämie.

Digitalisglykoside, Wirkstoffe, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern, und Antiarrhythmika: Bei Störungen des Elektrolythaushalts (z. B. Hypokaliämie, Hypomagnesiämie) kann es zu einer Verstärkung der proarrhythmischen oder einer Abschwächung der antiarrhythmischen Effekte kommen.

Methyldopa: mögliche Hämolyse.

Colestyramin oder andere enteral verarbeitete Ionenaustauscher: beeinträchtigte Resorption von Hydrochlorothiazid. Sulfonamid-diuretika sollten mindestens eine Stunde vor oder vier bis sechs Stunden nach diesen Arzneimitteln eingenommen werden.

Muskelrelaxanzien vom Curaretyp: mögliche Verstärkung und Verlängerung der muskelentspannenden Wirkung.

Kalziumsalze und den Serumkalziumspiegel erhöhende Arzneimittel: Bei gleichzeitiger Gabe von Hydrochlorothiazid ist ein Anstieg der Serumkalziumkonzentration zu erwarten, weswegen eine engmaschige Kontrolle des Serumkalziums 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 Iod-haltiger Kontrastmittel.

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

Chinin: Hydrochlorothiazid vermindert die Chininausscheidung.

Heparin: möglicher Anstieg der Serumkaliumkonzentration.

mTOR-Inhibitoren oder Vildagliptin:

Patienten, die gleichzeitig mit mTOR-Inhibitoren (z. B. Temsirolimus, Everolimus, Sirolimus) oder Vildagliptin behandelt werden, haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko für Angioödem. Zu Beginn der Behandlung ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

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

Sacubitril/Valsartan: Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Sacubitril/Valsartan ist kontraindiziert, da dies das Risiko für Angioödem erhöht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Ramipril

Delix plus 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/AlIRAs 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 Trimesters 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

Delix plus ist kontraindiziert während der Stillzeit.

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

Ramipril

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

Tabellarische Darstellung der Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien

Grunde 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.

Siehe Tabelle.

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.

	Häufig	Gelegentlich	Sehr selten	Häufigkeit nicht bekannt
<i>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildung (einschl. Zysten und Polypen)</i>				Nicht-melanozytärer Hautkrebs* (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom) * Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCTZ und NMSC festgestellt (siehe auch Abschnitte 4.4 und 5.1).
<i>Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems</i>		Verringerte Leukozytenzahl, verringerte Erythrozytenzahl, verringerte Hämoglobinkonzentration, hämolytische Anämie, verringerte Thrombozytenzahl		Knochenmarkdepression, Neutropenie einschließlich Agranulozytose, Panzytopenie, Eosinophilie, Hämokonzentration bei Flüssigkeitsmangel
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>				Anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen auf Ramipril oder anaphylaktische Reaktionen auf Hydrochlorothiazid, Anstieg antinukleärer Antikörper
<i>Endokrine Erkrankungen</i>				Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH)
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	Unzureichend eingestellter Diabetes mellitus, verminderte Glucosetoleranz, erhöhter Blutzuckerspiegel, erhöhter Harnsäurespiegel, Verschlimmerung von Gicht, erhöhte Blutcholesterin- und/oder Triglyceridspiegel durch Hydrochlorothiazid	Anorexie, Appetitlosigkeit Vermindertes Serumkalium, Durst durch Hydrochlorothiazid	Anstieg des Serumkaliums durch Ramipril	Vermindertes Serumnatrium Glucosurie, metabolische Alkalose, Hypochlorämie, Hypomagnesiämie, Hyperkalzämie, Dehydratation durch Hydrochlorothiazid
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>		Depressive Verstimmung, Apathie, Angst, Nervosität, Schlafstörungen einschließlich Somnolenz		Verwirrtheit, Unruhe, Aufmerksamkeitsstörungen
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Kopfschmerzen, Schwindel	Vertigo, Parästhesien, Tremor, Gleichgewichtsstörungen, Brennen, Dysgeusie, Ageusie		Zerebrale Ischämie einschließlich ischämischen Schlaganfalls und transitorischer ischämischer Attacken, Beeinträchtigung psychomotorischer Fähigkeiten, Geruchsstörungen
<i>Augenerkrankungen</i>		Sehstörungen wie verschwommenes Sehen, Konjunktivitis		Xanthopsie, verminderte Tränensekretion durch Hydrochlorothiazid, Aderhauterguss, sekundäres akutes Engwinkelglaukom und/oder akute Myopie durch Hydrochlorothiazid
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>		Tinnitus		Hörstörungen
<i>Herzerkrankungen</i>		Myokardischämie einschließlich Angina Pectoris, Tachykardie, Arrhythmie, Palpitationen, periphere Ödeme		Myokardinfarkt

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 6

Fortsetzung der Tabelle

	Häufig	Gelegentlich	Sehr selten	Häufigkeit nicht bekannt
<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-Hemmern wurden in Ausnahmefällen berichtet), Anstieg der Pankreasenzyme, Angioödem des Dünndarms Sialadenitis 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, Leberschäden
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>		Angioödem, in Ausnahmefällen kann die Atemwegsobstruktion aufgrund der Angioödem 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 erythematoses 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		

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-Überdosierung 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, Ramipril und Diuretika,
ATC-Code: C09BA05.

Wirkmechanismus

Ramipril

Ramiprilat, der aktive Metabolit des Prodrugs Ramipril, hemmt das Enzym Dipeptidylcarboxypeptidase I (auch als Angiotensin Converting Enzyme oder Kininase II be-

kannt). 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 Bradykinins. 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 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 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-Wirkungs-Beziehung 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-Wirkungs-Beziehung 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 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 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 nachgewiesen.

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 Hydrochlorothiazid-Konzentrationen 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

Delix 2,5 plus

Vorverkleisterte Stärke (aus Mais)
Mikrokristalline Cellulose
Hypromellose
Natriumstearylfumarat (Ph. Eur.)

Delix 5 plus

Vorverkleisterte Stärke (aus Mais)
Mikrokristalline Cellulose
Hypromellose
Natriumstearylfumarat (Ph. Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Delix 2,5 plus

Packungen mit 10, 14, 18, 20, 28, 30, 45, 50, 56, 60, 98, 99 und 100 Tabletten in PVC/Alu-Blisterpackungen.
Klinikpackungen mit 300 und 320 Tabletten in PVC/Alu-Blisterpackungen.

Delix 5 plus

Packungen mit 10, 14, 18, 20, 28, 30, 45, 50, 56, 98, 99 und 100 Tabletten in PVC/Alu-Blisterpackungen.
Klinikpackungen mit 300 und 320 Tabletten in PVC/Alu-Blisterpackungen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
Postanschrift:
Postfach 80 08 60
65908 Frankfurt am Main
Telefon: 0800 52 52 010
E-Mail: medinfo.de@sanofi.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Delix 2,5 plus
26621.01.00

Delix 5 plus
26621.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Delix 2,5 plus

Datum der Erteilung der Zulassung:
10.06.1993

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20.05.2016

Delix 5 plus

Datum der Erteilung der Zulassung:

10.06.1993

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

20.05.2016

10. STAND DER INFORMATION

August 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt