

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Ramipril STADA® 2,5 mg Tabletten
 Ramipril STADA® 5 mg Tabletten
 Ramipril STADA® 10 mg Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Ramipril STADA® 2,5 mg

Jede Tablette enthält 2,5 mg Ramipril.
 Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 158,8 mg Lactose-Monohydrat.

Ramipril STADA® 5 mg

Jede Tablette enthält 5 mg Ramipril.
 Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 96,47 mg Lactose-Monohydrat.

Ramipril STADA® 10 mg

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 STADA® 2,5 mg

Gelbe, kapselförmige, flache Tablette mit einseitiger Bruchkerbe und Seitenkerben. Prägung „R 2“ auf der Oberseite.

Ramipril STADA® 5 mg

Rosa, kapselförmige, flache Tablette mit einseitiger Bruchkerbe und Seitenkerben. Prägung „R 3“ auf der Oberseite.

Ramipril STADA® 10 mg

Weiß bis fast weiß, kapselförmige, flache Tablette mit einseitiger Bruchkerbe und Seitenkerben. Prägung „R 4“ auf der Oberseite.

Die Tabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

- Essenzielle Hypertonie

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

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

Ramipril STADA® 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 STADA® 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 zwei bis vier Wochen verdoppelt werden, um die Zielvorgabe des Blutdrucks schrittweise zu erreichen. Die zulässige Höchstdosis Ramipril STADA® beträgt 10 mg täglich. Die Dosis wird üblicherweise einmal täglich eingenommen.

Mit Diuretika behandelte Patienten

Zu Beginn der Therapie mit Ramipril STADA® 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 STADA® abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

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 STADA® nur unter strenger medizinischer Überwachung eingeleitet werden, die Tageshöchstdosis beträgt 2,5 mg Ramipril.

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. Es sollte eine niedrigere

Anfangsdosis von 1,25 mg Ramipril erwogen werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ramipril wurden 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.

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

Ramipril STADA® muss mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder andere ACE-Hemmer (ACE = Angiotensin Converting Enzyme),
- angioneurotisches Ödem in der Vorgeschichte (hereditär, idiopathisch oder früheres Angioödem aufgrund der Einnahme von ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (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,
- hypotensive oder hämodynamisch instabile Patienten,
- zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).
- Die gleichzeitige Anwendung von Ramipril STADA® 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 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schwangerschaft

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

• **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.

- **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

Zu Therapiebeginn sind ältere Patienten (über 65 Jahre) besonders sorgfältig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.2).

Operationen

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

Kontrolle der Nierenfunktion

Die Nierenfunktion sollte vor und während der Behandlung überwacht und eine Dosisanpassung insbesondere in den ersten Behandlungswochen entsprechend vorgenommen werden. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion bedürfen einer besonders engmaschigen Kontrolle (siehe Abschnitt 4.2). 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 Angioödemem berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Gleichzeitige Anwendung von mTOR-Inhibitoren (z.B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) oder Vildagliptin

Bei Patienten, die eine gleichzeitige Therapie mit mTOR-Inhibitoren (z.B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) oder Vildagliptin erhalten, besteht eventuell ein erhöhtes Risiko eines Angioödems (z.B. Schwellung der Atemwege oder der Zunge, mit oder ohne Beeinträchtigung der Atemwege) (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Auftreten eines Angioödems ist die Behandlung mit Ramipril STADA® abzubrechen.

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

Bei Patienten unter ACE-Hemmern, wie Ramipril STADA®, wurde über intestinale Angioödeme 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 STADA® erwogen werden.

Hyperkaliämie

Bei einigen Patienten unter ACE-Hemmern, wie Ramipril STADA®, 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, die Kaliumsalze, kaliumsparende Diuretika und andere Wirkstoffe, die das Serumkalium erhöhen

(z.B. Heparin, Co-Trimoxazol, auch bekannt als Trimethoprim/Sulfamethoxazol), anwenden, oder Patienten mit Dehydratation, akuter kardialer Dekompensation oder metabolischer Azidose. Wenn eine gleichzeitige Einnahme der oben genannten Substanzen angebracht ist, ist eine regelmäßige Kontrolle des Serumkaliums notwendig (siehe Abschnitt 4.5).

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 erythematoses 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 angioneurotische Ödeme als bei Patienten mit nicht schwarzer Hautfarbe.

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

Husten

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

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Ramipril STADA® nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

funktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einher geht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Kontraindizierte Kombinationen

Extrakorporale Behandlungen, bei denen es zu einem Kontakt zwischen Blut und negativ geladenen Oberflächen kommt, wie Hämodialyse oder Hämofiltration mit bestimmten High-Flux-Membranen (z.B. Polyacrylnitrilmembranen) und LDL-Apherese mit Dextranulfat 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-Rezeptor-Antagonisten, Trimethoprim, Tacrolimus, Ciclosporin):** Es kann zum Auftreten einer Hyperkaliämie kommen. Daher muss das Serumkalium engmaschig überwacht werden.
- **Co-Trimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol):** Bei Patienten, die gleichzeitig Co-Trimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol) anwenden, besteht eventuell ein erhöhtes Risiko für Hyperkaliämie (siehe Abschnitt 4.4).
- **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 STADA® schwächen können:** Eine regelmäßige Kontrolle des Blutdrucks ist empfehlenswert.
- **Allopurinol, Immunsuppressiva, Kortikosteroide, Procainamid, Zytostatika und andere Substanzen, die das Blutbild verändern können:** erhöhte Wahrscheinlichkeit hämatologischer Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4).
- **Lithiumsalze:** ACE-Hemmer können die Lithiumausscheidung herabsetzen, sodass die toxische Wirkung von Lithium zunehmen kann. Es ist eine regelmäßige Kontrolle des Lithiumserumspiegels erforderlich.
- **Antidiabetika, einschließlich Insulin:** Es kann zu einer Hypoglykämie kommen. Eine regelmäßige Kontrolle des Blutzuckerspiegels ist empfehlenswert.
- **Nichtsteroidale Antiphlogistika und Acetylsalicylsäure:** Eine Verminderung der antihypertensiven Wirkung von Ramipril STADA® ist zu erwarten. Außerdem kann die gleichzeitige Behandlung mit ACE-Hemmern und NSAIDs das Risiko einer Nierenfunktionsstörung und eines Anstiegs des Serumkaliumspiegels erhöhen.

- **mTOR-Inhibitoren (z.B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) oder Vildagliptin:** Bei Patienten, die gleichzeitig eine Therapie mit mTOR-Inhibitoren oder Vildagliptin erhalten, besteht eventuell ein erhöhtes Risiko für Angioödem. Bei Therapiebeginn ist Vorsicht angebracht (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Ramipril STADA® 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 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 Abschnitt 4.3 und 4.4).

Stillzeit

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

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

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten 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.

Siehe Tabelle auf Seite 4

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

| | Häufig | Gelegentlich | Selten | Sehr selten | Nicht bekannt |
|---|---|--|--|-------------|---|
| <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i> | | Eosinophilie | Rückgang der Leukozytenzahl (einschließlich Neutropenie oder Agranulozytose) oder der Erythrozytenzahl, verringerte Hämoglobinwerte, Rückgang der Thrombozytenzahl | | Knochenmarkdepression, Panzytopenie, hämolytische Anämie |
| <i>Erkrankungen des Immunsystems</i> | | | | | Anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen, Anstieg antinukleärer Antikörper |
| <i>Endokrine Erkrankungen</i> | | | | | Syndrom der inadäquaten antidiuretischen Hormonsekretion (SIADH) |
| <i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i> | Anstieg des Serumkaliums | Anorexie, Appetitlosigkeit | | | Abfall des Serumnatriums |
| <i>Psychiatrische Erkrankungen</i> | | Depressive Verstimmungen, Angst, Nervosität, Unruhe, Schlafstörungen einschließlich Somnolenz | Verwirrtheit | | Aufmerksamkeitsstörungen |
| <i>Erkrankungen des Nervensystems</i> | Kopfschmerzen, Schwindel | Vertigo, Parästhesien, Verlust des Geschmackssinns, Geschmacksstörungen | Tremor, Gleichgewichtsstörungen | | Zerebrale Ischämie einschließlich ischämischen Schlaganfalls und transitorischer ischämischer Attacken, Beeinträchtigung der psychomotorischen Fähigkeiten, Gefühl des Brennens, Geruchsstörungen |
| <i>Augenerkrankungen</i> | | Sehstörungen einschließlich verschwommenen Sehens | Konjunktivitis | | |
| <i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i> | | | Hörstörungen, Tinnitus | | |
| <i>Herzkrankungen</i> | | Myokardischämie einschließlich Angina pectoris oder Myokardinfarkt, Tachykardie, Arrhythmie, Palpitationen, periphere Ödeme | | | |
| <i>Gefäßerkrankungen</i> | Hypotonie, orthostatischer Blutdruckabfall, Synkope | Flush | Gefäßstenose, Hypoperfusion, Vaskulitis | | Raynaud-Syndrom |
| <i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</i> | Trockener Reizhusten, Bronchitis, Sinusitis, Dyspnoe | Bronchospasmus einschließlich Verschlechterung eines Asthma bronchiale, Schwellungen der Nasenschleimhaut, verstopfte Nase, Rhinitis | | | |
| <i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i> | Entzündungen des Magen-Darm-Traktes, Verdauungsstörungen, Bauchschmerzen, Dyspepsie, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen | Pankreatitis (in Ausnahmefällen mit Todesfolge), Anstieg der Pankreasenzyme, angioneurotische Ödeme des Dünndarms, Schmerzen im Oberbauch einschließlich Gastritis, Obstipation, Mundtrockenheit | Glossitis | | Stomatitis aphthosa |

Fortsetzung auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle

| | Häufig | Gelegentlich | Selten | Sehr selten | Nicht bekannt |
|---|--------------------------------------|--|---|-------------------|---|
| <i>Leber- und Gallenerkrankungen</i> | | Erhöhung von Leberenzymen und/oder konjugiertem 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 | Angioneurotische Ödeme, in Ausnahmefällen kann die Atemwegsobstruktion aufgrund der Angioödeme tödlich sein; Pruritus, Hyperhidrose | Exfoliative Dermatitis, Urtikaria, Onycholyse | Photosensibilität | Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, Pemphigus, Verschlimmerung einer Psoriasis, psoriasisiforme Dermatitis, pemphigoides oder lichenoides Exanthem oder Enanthem, Alopezie |
| <i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i> | Muskelkrämpfe, Myalgie | Arthralgie | | | |
| <i>Erkrankungen der Nieren und der Harnwege</i> | | Nierenfunktionsstörungen einschließlich akuten Nierenversagens, gesteigerte Diurese, Verschlechterung einer vorbestehenden Proteinurie, 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 | | |

4.9 Überdosierung

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

Therapie von Intoxikationen
 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 alpha₁-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 vasokonstriktisch wirkende Substanz Angiotensin II und den Abbau des Vasodilatators Bradykinin. Eine verminderte Bildung von Angiotensin II und die Hemmung des Bradykininabbaus führen zu einer Vasodilatation. Da Angiotensin II auch die Freisetzung von Aldosteron stimuliert, verursacht Ramiprilat eine Verminderung der Aldosteronsekretion.

Im Durchschnitt sprachen Hypertoniker mit schwarzer Hautfarbe (afrokaribische Patienten), generell eine hypertensive Population mit niedriger Reninaktivität, geringer auf eine Monotherapie mit ACE-Hemmern an als Patienten mit nicht schwarzer Hautfarbe.

Pharmakodynamik

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 Einzel-

dosis 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).

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.

September 2017

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).

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 Dosisescalationsstudie 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-Plasmakonzentra-

tionen 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%.

Metabolisierung

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 13–17 Stunden und länger bei der Gabe der niedrigeren Dosen (1,25–2,5 mg). Dieser Unterschied beruht auf der Sättigungskapazität der Enzym-Ramiprilat-Bindung.

Stillzeit

Nach einer oralen Einzeldosis von 10 mg Ramipril konnte eine Konzentration von Ramipril oder dessen Metabolit in der Muttermilch nicht nachgewiesen werden. Die Auswirkungen nach Mehrfachdosen sind 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 drei Spezies.

Bei Hunden und Affen wurde ab einer Tagesdosis von 250 mg/kg Körpergewicht als Ausdruck der pharmakodynamischen Aktivität von Ramipril eine erhebliche Vergrößerung des juxtaglomerulären Apparats beobachtet. Tagesdosen von 2, 2,5 und 8 mg/kg Körpergewicht 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

Ramipril STADA® 2,5 mg

Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Natriumhydrogencarbonat, Natriumstearylformurat (Ph. Eur.), vorverkleisterte Stärke (Mais), Eisen(III)-hydroxid-oxid \times H₂O (E 172).

Ramipril STADA® 5 mg

Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Natriumhydrogencarbonat, Natriumstearylformurat (Ph. Eur.), vorverkleisterte Stärke (Mais), Eisen(III)-hydroxid-oxid \times H₂O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172).

Ramipril STADA® 10 mg

Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Natriumhydrogencarbonat, Natriumstearylfumarat (Ph. Eur.), vorverkleisterte Stärke (Mais).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

AL/AL-Blisterpackung

Ramipril STADA® 2,5 mg

Originalpackung mit 50 und 100 Tabletten.

Ramipril STADA® 5 mg

Originalpackung mit 50 und 100 Tabletten.

Ramipril STADA® 10 mg

Originalpackung mit 100 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassung

STADAPHARM GmbH
 Stadastraße 2 – 18
 61118 Bad Vilbel
 Telefon: 06101 603-0
 Telefax: 06101 603-3888
 Internet: www.stadapharm.de

8. Zulassungsnummern

55951.00.00
 55951.01.00
 55951.02.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
 30. Dezember 2003
 Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
 16.11.2010

10. Stand der Information

September 2017

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin