

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ramiprolol 2,5 mg/1,25 mg Hartkapseln
 Ramiprolol 2,5 mg/2,5 mg Hartkapseln
 Ramiprolol 5 mg/2,5 mg Hartkapseln
 Ramiprolol 5 mg/5 mg Hartkapseln
 Ramiprolol 10 mg/5 mg Hartkapseln
 Ramiprolol 10 mg/10 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ramiprolol 2,5 mg/1,25 mg Hartkapseln
 Jede Hartkapsel enthält 2,5 mg Ramipril und 1,25 mg Bisoprololfumarat (Ph. Eur.).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Hartkapsel enthält 40,97 mg Lactose (als Monohydrat).

Ramiprolol 2,5 mg/2,5 mg Hartkapseln
 Jede Hartkapsel enthält 2,5 mg Ramipril und 2,5 mg Bisoprololfumarat (Ph. Eur.).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Hartkapsel enthält 40,97 mg Lactose (als Monohydrat).

Ramiprolol 5 mg/2,5 mg Hartkapseln
 Jede Hartkapsel enthält 5 mg Ramipril und 2,5 mg Bisoprololfumarat (Ph. Eur.).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Hartkapsel enthält 81,94 mg Lactose (als Monohydrat).

Ramiprolol 5 mg/5 mg Hartkapseln
 Jede Hartkapsel enthält 5 mg Ramipril und 5 mg Bisoprololfumarat (Ph. Eur.).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Hartkapsel enthält 81,94 mg Lactose (als Monohydrat).

Ramiprolol 10 mg/5 mg Hartkapseln
 Jede Hartkapsel enthält 10 mg Ramipril und 5 mg Bisoprololfumarat (Ph. Eur.).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Hartkapsel enthält 163,88 mg Lactose (als Monohydrat).

Ramiprolol 10 mg/10 mg Hartkapseln
 Jede Hartkapsel enthält 10 mg Ramipril und 10 mg Bisoprololfumarat (Ph. Eur.).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Hartkapsel enthält 163,88 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Ramiprolol 2,5 mg/1,25 mg Hartkapseln
 Die Kapsel hat einen gelben Kapseloberteil mit dem schwarzen Aufdruck „2,5 mg“ und einen weißen Kapselunterteil mit dem schwarzen Aufdruck „1,25 mg“. Die Größe der Kapsel ist „Größe 2“ (Abmessungen: 18,0 × 6,4 mm). Inhalt der Kapsel: weißes oder fast weißes Ramipril-Pulver und eine gelbe, bikonvex beschichtete, runde Tablette von Bisoprololfumarat (Ph. Eur.)

Ramiprolol 2,5 mg/2,5 mg Hartkapseln

Die Kapsel hat einen gelben Kapseloberteil mit dem schwarzen Aufdruck „2,5 mg“ und einen gelben Kapselunterteil mit dem schwarzen Aufdruck „2,5 mg“. Die Größe der Kapsel ist „Größe 2“ (Abmessungen: 18,0 × 6,4 mm). Inhalt der Kapsel: weißes oder fast weißes Ramipril-Pulver und eine gelbe, bikonvex beschichtete, runde Tablette von Bisoprololfumarat (Ph. Eur.)

Ramiprolol 5 mg/2,5 mg Hartkapseln

Die Kapsel hat einen orangefarbenen Kapseloberteil mit dem schwarzen Aufdruck „5 mg“ und einen gelben Kapselunterteil mit dem schwarzen Aufdruck „2,5 mg“. Die Größe der Kapsel ist „Größe 2“ (Abmessungen: 18,0 × 6,4 mm). Inhalt der Kapsel: weißes oder fast weißes Ramipril-Pulver und eine gelbe, bikonvex beschichtete, runde Tablette von Bisoprololfumarat (Ph. Eur.)

Ramiprolol 5 mg/5 mg Hartkapseln

Die Kapsel hat einen orangefarbenen Kapseloberteil mit dem schwarzen Aufdruck „5 mg“ und einen orangefarbenen Kapselunterteil mit dem schwarzen Aufdruck „5 mg“. Die Größe der Kapsel ist „Größe 0“ (Abmessungen: 21,7 × 7,6 mm). Inhalt der Kapsel: weißes oder fast weißes Ramipril-Pulver und eine gelbe, bikonvex beschichtete, runde Tablette von Bisoprololfumarat (Ph. Eur.)

Ramiprolol 10 mg/5 mg Hartkapseln

Die Kapsel hat einen rötlich-braunen Kapseloberteil mit dem schwarzen Aufdruck „10 mg“ und einen orangefarbenen Kapselunterteil mit dem schwarzen Aufdruck „5 mg“. Die Größe der Kapsel ist „Größe 0“ (Abmessungen: 21,7 × 7,6 mm). Inhalt der Kapsel: weißes oder fast weißes Ramipril-Pulver und eine gelbe, bikonvex beschichtete, runde Tablette von Bisoprololfumarat (Ph. Eur.)

Ramiprolol 10 mg/10 mg Hartkapseln

Die Kapsel hat einen rötlich-braunen Kapseloberteil mit dem schwarzen Aufdruck „10 mg“ und einen rötlich-braunen Kapselunterteil mit dem schwarzen Aufdruck „10 mg“. Die Größe der Kapsel ist „Größe 0“ (Abmessungen: 21,7 × 7,6 mm). Inhalt der Kapsel: weißes oder fast weißes Ramipril-Pulver und zwei gelbe, bikonvex beschichtete, runde Tabletten von Bisoprololfumarat (Ph. Eur.)

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Stärken: 2,5 mg + 2,5 mg; 5 mg + 2,5 mg; 5 mg + 5 mg; 10 mg + 5 mg; 10 mg + 10 mg

Ramiprolol ist indiziert als Substitutionstherapie zur Behandlung von Bluthochdruck und/oder Bluthochdruck mit gleichzeitig bestehendem chronischem Koronarsyndrom – bei Patienten mit manifesten atherothrombotischen Herz-Kreislauf-Erkrankungen (koronare Herzkrankheit oder Schlaganfall in der Vorgeschichte oder periphere Gefäßerkrankungen) oder – Diabetes mit mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor und/oder chronischer Herzinsuffizienz mit eingeschränkter systolischer Linksventrikelfunktion (Sekundärprävention nach akutem Myokardinfarkt: Verringerung der Mortalität in der akuten Phase des Myokardinfarkts bei Patienten mit klinischen Anzeichen einer Herzinsuffizienz, wenn die Behandlung >48 Stunden nach dem akuten Myokardinfarkt begonnen wird).

Bei erwachsenen Patienten, die durch die gleichzeitige Gabe von Ramipril und Bisoprolol in der gleichen Dosierung ausreichend eingestellt sind.

Stärke: 2,5 mg + 1,25 mg

Ramiprolol ist indiziert als Substitutionstherapie bei chronischem Koronarsyndrom (bei Patienten mit Myokardinfarkt und/oder Revascularisation in der Vorgeschichte) und/oder chronischer Herzinsuffizienz mit eingeschränkter systolischer Linksventrikelfunktion bei erwachsenen Patienten, die mit Ramipril und Bisoprolol, die gleichzeitig in derselben Dosierung verabreicht werden, ausreichend eingestellt sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die übliche Dosierung ist einmal täglich eine Kapsel.

Die Patienten sollten mindestens 4 Wochen lang stabil mit Ramipril und Bisoprolol in der gleichen Dosierung behandelt worden sein. Die Festdosiskombination ist für die Anfangstherapie nicht geeignet.

Wenn eine Änderung der Dosierung erforderlich ist, sollte eine Titration mit den einzelnen Komponenten vorgenommen werden.

Besondere Population

Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2)

Um die optimale Anfangs- und Erhaltungsdosis bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung zu finden, sollte die Dosis der Patienten durch getrennte Titration der Ramipril- und Bisoprolol-Komponenten individuell angepasst werden.

Kreatinin-Clearance (ml/min)	Empfohlene Tagesdosis
Cl _{CR} ≥ 60	Es ist nicht notwendig, die Anfangsdosis (2,5 mg/Tag) anzupassen, die maximale Tagesdosis Ramipril beträgt 10 mg
Cl _{CR} 30–60	Es ist nicht notwendig, die Anfangsdosis (2,5 mg/Tag) anzupassen, die maximale Tagesdosis Ramipril beträgt 5 mg
Cl _{CR} 10–30	Nicht geeignet. Eine individuelle Dosistitration mit den Monokomponenten wird empfohlen

Die Tagesdosis Ramipril sollte bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung auf der Grundlage der Kreatinin-Clearance, wie in der Tabelle beschrieben, festgelegt werden.

Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2)

Bei Patienten mit leichter und moderater Leberfunktionsstörung darf die Behandlung mit Ramipril/Bisoprolol nur unter engmaschiger ärztlicher Überwachung eingeleitet werden und die maximale Tagesdosis beträgt 2,5 mg Ramipril.

Ramipril/Bisoprolol wird nur für Patienten empfohlen, die während der Dosistitration von Ramipril auf 2,5 mg Ramipril als optimale Erhaltungsdosis umgestellt wurden.

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ramiprolol bei Kindern und Jugendlichen ist bisher nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Deshalb wird die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Ramiprolol sollte einmal täglich morgens vor einer Mahlzeit als Einzeldosis eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder andere ACE-Hemmer (ACE = Angiotensin Converting Enzyme)
- Akute Herzinsuffizienz oder während einer Dekompensation der Herzinsuffizienz, die eine i.v. Therapie mit inotropen Substanzen erfordert
- Kardiogener Schock
- AV-Block II. oder III. Grades (ohne Herzschrittmacher)
- Sinusknotensyndrom (Sick-Sinus-Syndrom)
- Sinuatrialer Block
- Symptomatische Bradykardie
- Symptomatische Hypotonie
- Schweres Asthma bronchiale oder schwere chronisch obstruktive Lungenerkrankung
- Schwere Formen einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit oder schwere Formen des Raynaud-Syndroms
- Unbehandeltes Phäochromozytom (siehe Abschnitt 4.4)
- Metabolische Azidose
- Angioödem in der Vorgeschichte aufgrund der Einnahme von ACE-Hemmern (siehe Abschnitt 4.4)
- Hereditäres oder idiopathisches Angioödem
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Die gleichzeitige Anwendung von Ramiprolol mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion

(GFR <60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1)

- Gleichzeitige Anwendung von 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 Nierenarterienstenose bei nur einer funktionsfähigen Niere (siehe Abschnitt 4.4)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Alle Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, die sich auf die einzelnen Bestandteile beziehen, gelten für Ramiprolol.

Besondere Populationen

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 oder AIIAs ist zwingend erforderlich. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit 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 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 wäh-

rend 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

Siehe Abschnitt 4.2.

Kontrolle der Nierenfunktion

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

Angioödem

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

Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern mit Sacubitril/Valsartan ist wegen des erhöhten Risikos eines Angioödems kontraindiziert. Eine Behandlung mit Sacubitril/Valsartan darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Ramipril begonnen werden. Eine Behandlung mit Ramipril darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Eine gleichzeitige Gabe von ACE-Hemmern und Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin kann zu einem erhöhten Risiko eines Angioödems führen (z. B. Schwellungen der Atemwege oder der Zunge, mit oder ohne Atembeschwerden) (siehe Abschnitt 4.5). Vorsicht ist geboten, wenn die Behandlung mit Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin bei Patienten begonnen wird, die bereits einen ACE-Hemmer einnehmen.

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

Bei Auftreten eines Angioödems ist die Behandlung mit Ramipril abzubrechen.

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

Anaphylaktische Reaktionen während einer Hyposensibilisierung

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

Überwachung der Elektrolyte: Hyperkaliämie

Bei einigen Patienten unter ACE-Hemmern, wie Ramipril, wurde das Auftreten einer Hyperkaliämie beobachtet. ACE-Hemmer können eine Hyperkaliämie verursachen, da sie die Freisetzung von Aldosteron verhindern. Die Wirkung ist im Allgemeinen bei Patienten mit normaler Nierenfunktion nicht bedeutsam. Allerdings kann es bei Patienten mit einer beeinträchtigten Nierenfunktion, Ältere (> 70 Jahre), nicht oder unzureichend behandelte Diabetiker oder Patienten mit Dehydratation, akuter kardialer Dekompensation oder metabolischer Acidose und/oder bei Patienten, die Kalium-Ergänzungsmittel (einschließlich Salzersatzmittel), kaliumsparende Diuretika, Trimethoprim oder Cotrimoxazol (auch als Trimethoprim/Sulfamethoxazol bekannt) und insbesondere Aldosteron-Antagonisten oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker einnehmen, zu einer Hyperkaliämie kommen. Kaliumsparende Diuretika und Angiotensin-Rezeptor-Blocker sollten bei Patienten, die ACE-Hemmer erhalten, mit Vorsicht angewendet werden. Serumkalium und Nierenfunktion sind zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).

Überwachung der Elektrolyte: Hyponatriämie

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

Neutropenie/Agranulozytose

Neutropenie/Agranulozytose sowie Thrombozytopenie und Anämie wurden selten beobachtet, auch wurde über Knochenmarkdepression 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 Abschnitt 4.8).

Ethnische Unterschiede

ACE-Hemmer verursachen bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe häufiger Angioödeme 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.

Kombination mit Calciumantagonisten, Klasse-I-Antiarrhythmika und zentral angreifenden Antihypertensiva

Die Kombination von Bisoprolol mit Calciumantagonisten des Verapamil- oder Diltiazem-Typs, mit Klasse-I-Antiarrhythmika und mit zentral angreifenden Antihypertensiva wird generell nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Absetzen der Behandlung

Die Behandlung mit einem Betablocker sollte – insbesondere bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit – nicht abrupt beendet werden, da dies zu einer vorübergehenden Verschlechterung des Zustandes des Patienten führen kann. Die Dosierung sollte schrittweise mit Hilfe der einzelnen Komponenten reduziert werden, idealerweise über einen Zeitraum von zwei Wochen, während gleichzeitig gegebenenfalls mit der Ersatztherapie begonnen wird.

Bradykardie

Falls während der Behandlung die Ruheherzfrequenz unter 50–55 Schläge pro Minute fällt und beim Patienten Symptome im Zusammenhang mit der Bradykardie auftreten, sollte die Dosis Ramiprolol mit Hilfe der einzelnen Komponenten zu einer angemessenen Dosis Bisoprolol heruntertitriert werden.

AV-Block I. Grades

Aufgrund ihrer negativ dromotropen Wirkung sollten Betablocker bei Patienten mit

AV-Block I. Grades nur mit Vorsicht verabreicht werden.

Prinzmetal-Angina

Betablocker können bei Patienten mit Prinzmetal-Angina die Anzahl und Dauer der Angina-Episoden erhöhen. Der Einsatz von Beta-1-selektiven Adrenorezeptorenblockern ist in leichten Fällen und nur in Kombination mit Vasodilatoren möglich.

Bronchospasmus (Asthma bronchiale, obstruktive Atemwegserkrankungen)

Bei Asthma bronchiale oder anderen chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen, die Symptome verursachen können, sollte gleichzeitig eine bronchienerweiternde Therapie erfolgen. Gelegentlich kann es zu einer Erhöhung des Atemwegswiderstandes kommen, wenn Betablocker bei Patienten mit Asthma eingesetzt werden, deshalb muss möglicherweise die Dosis der Beta-2-Stimulanzien erhöht werden.

Diabetiker

Vorsicht ist geboten, wenn Ramiprolol bei Patienten mit Diabetes mellitus mit stark schwankenden Blutzuckerwerten angewendet wird. Die Hypoglykämiesymptome können durch Betablocker verschleiert werden.

Strenges Fasten

Bei Patienten mit strengem Fasten ist Vorsicht geboten.

Periphere arterielle Verschlusskrankheit

Unter Betablockern kann es zu einer Verschlimmerung der Symptome kommen, insbesondere zu Beginn der Therapie.

Allgemeinanästhesie

Bei Patienten, die eine Vollnarkose erhalten, reduzieren Betablocker das Auftreten von Arrhythmien und myokardialen Ischämien während der Narkoseeinleitung, der Intubation und postoperativ. Es wird gegenwärtig empfohlen, eine bestehende Betablockertherapie bei Operationen nicht zu beenden. Der Anästhesist muss von der Therapie mit Betablockern unterrichtet sein, da potentielle Interaktionen mit anderen Pharmaka, resultierende Bradyarrhythmien, Dämpfung von Reflextachykardien und verminderte reflektorische Gegenregulation bei Blutverlust die Folge sein können. Falls das Absetzen der Betablockertherapie vor der Operation erforderlich ist, sollte dies ausschleichend erfolgen und bis ca. 48 Stunden vor der Narkose abgeschlossen sein.

Bei Patienten, die sich einer größeren Operation unterziehen oder während einer Narkose mit blutdrucksenkenden Mitteln behandelt werden, blockiert Ramipril möglicherweise die Bildung von Angiotensin II als Folge einer kompensatorischen Reninfreisetzung. Die Behandlung sollte möglichst einen Tag vor der Operation abgesetzt werden. Tritt eine Hypotonie auf, die auf diesen Mechanismus zurückzuführen ist, kann sie durch Volumenexpansion korrigiert werden.

Psoriasis

Bei Patienten mit Psoriasis oder Psoriasis in der Anamnese sollte die Verordnung von Betablockern nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung vorgenommen werden.

Phäochromozytom

Bei Patienten mit einem Phäochromocytom darf Bisoprolol erst nach Blockade der α -Rezeptoren verabreicht werden.

Thyreotoxikose

Die Behandlung mit Bisoprolol kann die Symptome einer Thyreotoxikose verschleiern.

Herzinsuffizienz

Derzeit liegen noch keine ausreichenden Therapieerfahrungen mit Bisoprolol bei herzinsuffizienten Patienten mit folgenden Begleiterkrankungen/-umständen vor:

- insulinabhängigem Diabetes mellitus (Typ I)
- schweren Nierenfunktionsstörungen
- schweren Störungen der hepatischen Funktion
- restriktiver Kardiomyopathie
- kongenitaler Herzerkrankung
- hämodynamisch relevanten Herzklappenerkrankungen
- Myokardinfarkt in den letzten 3 Monaten

Ramiprolol enthält Lactose

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

Ramiprolol enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Kapsel, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Klinische Studiendaten haben gezeigt, dass eine doppelte Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) durch die kombinierte Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptorblockern oder Aliskiren mit einer höheren Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen wie Hypotonie, Hyperkaliämie und verminderter Nierenfunktion (einschließlich akutem Nierenversagen) verbunden ist als die Anwendung eines einzelnen RAAS-Wirkstoffs (siehe Abschnitt 4.3, 4.4 und 5.1).

Sacubitril/Valsartan

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

Extrakorporale Behandlungen

Extrakorporale Behandlungen, die zu einem Kontakt des Blutes mit negativ geladenen Oberflächen führen, wie z. B. Dialyse oder Hämofiltration mit bestimmten High-Flux-Membranen (z. B. Polyacrylnitril-Membranen) und Low-Density-Lipoprotein-Aphese mit Dextransulfat wegen des erhöhten Risikos schwerer anaphylaktoider Reaktionen (siehe Abschnitt 4.3). Wenn eine derartige Behandlung erforderlich ist, sollte die

Verwendung einer anderen Art von Dialysmembran oder einer anderen Klasse von Antihypertensiva in Betracht gezogen werden.

Kaliumsparende Diuretika, Kaliumergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzstoffe

Obwohl das Serumkalium in der Regel innerhalb der normalen Grenzwerte bleibt, könnte bei einigen mit Ramipril behandelten Patienten eine Hyperkaliämie auftreten. Kaliumsparende Diuretika (z. B. Spironolacton, Triamteren oder Amilorid), Kaliumergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzstoffe können zu einem erheblichen Anstieg des Serumkaliums führen. Vorsicht ist auch geboten, wenn Ramipril zusammen mit anderen Wirkstoffen verabreicht wird, die das Serumkalium erhöhen, wie z. B. Trimethoprim und Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol), da Trimethoprim bekanntermaßen als kaliumsparendes Diuretikum wie Amilorid wirkt. Daher wird die Kombination von Ramipril mit den oben genannten Arzneimitteln nicht empfohlen. Wenn eine gleichzeitige Anwendung indiziert ist, sollten sie mit Vorsicht und unter häufiger Überwachung des Serumkaliums angewendet werden.

Ciclosporin

Bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern mit Ciclosporin kann eine Hyperkaliämie auftreten. Eine Überwachung des Serumkaliums wird empfohlen.

Heparin

Bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern mit Heparin kann eine Hyperkaliämie auftreten. Eine Überwachung des Serumkaliums wird empfohlen.

Antihypertensiva (z. B. Diuretika) und andere Substanzen, die möglicherweise den Blutdruck senken (z. B. Nitrate, trizyklische Antidepressiva, Anästhetika, akuter Alkoholkonsum, Baclofen, Alfuzosin, Doxazosin, Prazosin, Tamsulosin, Terazosin)

Es ist mit einer Erhöhung des Hypotonierisikos zu rechnen.

Allopurinol, Immunsuppressiva, Kortikosteroide, Procainamid, Zytostatika und andere Substanzen, die das Blutbild verändern können

Erhöhte Wahrscheinlichkeit von hämatologischen Reaktionen.

Lithiumsalze

Die Ausscheidung von Lithium kann durch ACE-Hemmer vermindert werden, so dass die Lithiumtoxizität möglicherweise erhöht ist. Der Lithiumspiegel muss überwacht werden.

Antidiabetika einschließlich Insulin

Die gleichzeitige Verabreichung von ACE-Hemmern und Antidiabetika kann zu einer verstärkten blutzuckersenkenden Wirkung mit dem Risiko einer Hypoglykämie führen. Dieses Phänomen trat offenbar eher in den ersten Wochen der kombinierten Behandlung und bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen auf.

Die gleichzeitige Verabreichung von Bisoprolol mit Insulin und oralen Antidiabetika kann die blutzuckersenkende Wirkung ver-

stärken. Die Blockade von Beta-Adrenorezeptoren kann die Symptome einer Hypoglykämie verschleiern.

Eine Blutzuckerüberwachung wird empfohlen.

Nicht-steroidale Antirheumatika und Acetylsalicylsäure

Die gleichzeitige Verabreichung von Ramiprolol und nicht-steroidalen Antirheumatika (d. h. Acetylsalicylsäure in entzündungshemmenden Dosierungen, COX-2-Hemmer und nicht-selektive NSAR) kann die blutdrucksenkende Wirkung von Bisoprolol und Ramipril abschwächen. Darüber hinaus kann die gleichzeitige Behandlung mit ACE-Hemmern und NSAR zu einem erhöhten Risiko einer Verschlechterung der Nierenfunktion und zu einer verstärkten Kaliämie führen. Die Kombination sollte mit Vorsicht verabreicht werden, insbesondere bei älteren Menschen. Die Patienten sollten ausreichend hydriert sein, und es sollte in Betracht gezogen werden, die Nierenfunktion nach Beginn der Begleittherapie und in regelmäßigen Abständen danach zu überwachen.

Racecadotril: mTOR-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern mit Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin kann zu einem erhöhten Risiko für Angioödem führen (siehe Abschnitt 4.4).

Trizyklische Antidepressiva/Antipsychotika/Anästhetika

Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern mit bestimmten Anästhetika, trizyklischen Antidepressiva und Antipsychotika kann zu einer weiteren Senkung des Blutdrucks führen.

Die gleichzeitige Anwendung von Bisoprolol mit Anästhetika kann zu einer verminderten Reflex-Tachykardie und einem erhöhten Hypotonie-Risiko führen.

Sympathomimetika

Beta-Sympathomimetika (z. B. Isoprenalin, Dobutamin): Die Kombination mit Bisoprolol kann die Wirkung beider Wirkstoffe verringern.

Sympathomimetika, die sowohl Beta- als auch Alpha-Adrenorezeptoren aktivieren (z. B. Noradrenalin, Epinephrin): Die Kombination mit Bisoprolol kann die Alpha-Adrenorezeptor-vermittelten vasokonstriktorischen Wirkungen dieser Wirkstoffe demaskieren, was zu einem Blutdruckanstieg und einer verstärkten Claudicatio intermittens führt. Derartige Wechselwirkungen gelten als wahrscheinlicher bei nichtselektiven Beta-blockern.

Sympathomimetika können die blutdrucksenkende Wirkung von ACE-Hemmern verringern.

Zentral wirkende Antihypertensiva wie Clopidin und andere (z. B. Methyl dopa, Moxonidin, Rilmenidin)

Die gleichzeitige Anwendung von zentral wirkenden Antihypertensiva verschlechtert möglicherweise die Herzinsuffizienz durch Senkung des zentralen Sympathikustonus (verringerte Herzfrequenz und Herzleistung, Vasodilatation). Eine abrupte Beendigung der Behandlung, insbesondere vor dem Heruntertitrieren der Betablockertherapie,

kann das Risiko einer Rebound-Hypertonie erhöhen.

Antiarrhythmika der Klasse I (z. B. Chinidin, Disopyramid; Lidocain, Phenytoin; Flecainid, Propafenon)

Die Wirkung auf die atrioventrikuläre Überleitungszeit wird möglicherweise potenziert und die negativ inotrope Wirkung verstärkt.

Calciumantagonisten vom Verapamil-Typ und in geringerem Ausmaß vom Diltiazem-Typ

Negativer Einfluss auf die Kontraktilität und die atrioventrikuläre Überleitung. Die intravenöse Verabreichung von Verapamil bei Patienten, die mit Betablockern behandelt werden, kann zu starker Hypotonie und atrioventrikulärem Block führen.

Calciumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ wie Felodipin und Amlodipin

Die gleichzeitige Anwendung kann das Hypotonie-Risiko erhöhen, und eine Erhöhung des Risikos einer weiteren Verschlechterung der ventrikulären Pumpfunktion bei Patienten mit Herzinsuffizienz kann nicht ausgeschlossen werden.

Antiarrhythmika der Klasse III (z. B. Amiodaron)

Die Wirkung auf die atrioventrikuläre Überleitungszeit wird möglicherweise potenziert.

Parasympathomimetika

Die gleichzeitige Anwendung kann die atrioventrikuläre Überleitungszeit verlängern und das Bradykardie-Risiko erhöhen.

Topische Betablocker (z. B. Augentropfen zur Glaukombehandlung)

Die gleichzeitige Anwendung kann die systemischen Wirkungen von Bisoprolol verstärken.

Digitalisglykoside

Senkung der Herzfrequenz, Verlängerung der atrioventrikulären Überleitungszeit.

Mefloquin

Erhöhtes Bradykardie-Risiko.

Monoaminoxidase-Hemmer (außer MAO-B-Hemmer)

Verstärkte hypotensive Wirkung der Betablocker, aber auch Risiko einer hypertensiven Krise.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Auf der Grundlage der vorliegenden Daten zu den einzelnen Komponenten wird Ramiprolol im ersten Trimester der Schwangerschaft nicht empfohlen und ist im zweiten und dritten Trimester der Schwangerschaft kontraindiziert.

Bisoprolol

Bisoprolol hat pharmakologische Wirkungen, die sich nachteilig auf die Schwangerschaft und/oder den Fötus/das Neugeborene auswirken können (Verringerung der Plazentadurchblutung, verbunden mit Wachstumsverzögerung, intrauterinem Tod, Abort oder vorzeitigen Wehen, und es können unerwünschte Wirkungen [z. B. Hypoglyk-

ämie und Bradykardie] beim Fötus und Neugeborenen auftreten). Wenn eine Behandlung mit Beta-Adrenozeptorblockern erforderlich ist, sind Beta-1-selektive Adrenozeptorblocker vorzuziehen.

Bisoprolol sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist zwingend erforderlich. Wenn eine Behandlung mit Bisoprolol für notwendig erachtet wird, sollten der uteroplazentare Blutfluss und das Wachstum des Fötus überwacht werden. Im Falle von schädlichen Auswirkungen auf die Schwangerschaft oder den Fötus sollte eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden. Das Neugeborene muss engmaschig überwacht werden.

Symptome von Hypoglykämie und Bradykardie sind im Allgemeinen innerhalb der ersten 3 Tage zu erwarten.

Ramipril

Epidemiologische Belege für das Risiko einer Teratogenität nach einer Exposition gegenüber ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftstrimesters sind nicht eindeutig; ein geringfügiger Anstieg des Risikos kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Sofern ein Fortsetzen der Therapie mit ACE-Hemmern 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 untersucht werden (siehe auch Abschnitt 4.3 und 4.4).

Stillzeit

Ramiprolol wird während der Stillzeit nicht empfohlen.

Es ist nicht bekannt, ob Bisoprolol in die menschliche Muttermilch übergeht. Daher wird das Stillen während der Einnahme von Bisoprolol nicht empfohlen.

Da keine Informationen über die Anwendung von Ramipril während der Stillzeit vorliegen, wird die Anwendung von Ramipril nicht empfohlen, und alternative Behandlungen mit besser etablierten Sicherheitsprofilen während der Stillzeit sind vorzuziehen, insbesondere während des Stillens eines Neugeborenen oder Frühgeborenen.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zur Fertilität im Zusammenhang mit der Anwendung von Ramiprolol vor.

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

Ramiprolol hat keinen direkten Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, aber bei einigen Patienten können individuelle Reaktionen im Zusammenhang mit niedrigerem Blutdruck auftreten, insbesondere zu Beginn der Behandlung oder bei einem Wechsel der Medikation sowie in Verbindung mit Alkohol. Infolgedessen ist die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen möglicherweise beeinträchtigt.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Zu den häufigsten Nebenwirkungen von Bisoprolol gehören Kopfschmerzen, Schwindel, Verschlimmerung der Herzinsuffizienz, Hypotonie, kalte Extremitäten, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Diarrhoe, Verstopfung, Asthenie und Erschöpfung. Das Sicherheitsprofil von Ramipril umfasst anhaltenden trockenen Husten und Reaktionen aufgrund von Hypotonie. Zu den schwerwiegenden Nebenwirkungen gehören Angioödem, Hyperkaliämie, Nieren- oder Leberfunktionsstörungen, Pankreatitis, schwere Hautreaktionen und Neutropenie/Agranulozytose.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden während klinischer Studien und/oder nach der Markteinführung von Bisoprolol oder Ramipril bei separater Verabreichung beobachtet und nach der MedDRA-Klassifikation nach Körpersystemen und nach der folgenden Häufigkeit eingestuft:

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).

Siehe Tabelle auf Seite 6

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Informationen über eine Überdosierung mit Ramiprolol beim Menschen vor.

Bisoprolol

Symptome

Im Allgemeinen sind die häufigsten Anzeichen für eine Überdosierung eines Betablockers Bradykardie, Hypotonie, Bronchospasmus, akute Herzinsuffizienz und Hy-

Ramiprolol Hartkapseln

MedDRA Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit	
		Bisoprolol	Ramipril
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Rhinitis	Selten	Gelegentlich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Eosinophilie	–	Gelegentlich
	Agranulozytose (siehe Abschnitt 4.4)	–	Selten
	Panzytopenie	–	Nicht bekannt
	Leukopenie	–	Selten
	Neutropenie (siehe Abschnitt 4.4)	–	Selten
	Thrombozytopenie (siehe Abschnitt 4.4)	–	Selten
	Hämolytische Anämie bei Patienten mit einem angeborenen G6PD-Mangel	–	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems	Anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen, erhöhte antinukleäre Antikörper	–	Nicht bekannt
Endokrine Erkrankungen	Syndrom eines unangemessenen antidiuretischen Hormons (SIADH)	–	Nicht bekannt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypoglykämie (siehe Abschnitt 4.5)	–	Nicht bekannt
	Hyperkaliämie, reversibel bei Behandlungsabbruch	–	Häufig
	Hyponatriämie	–	Nicht bekannt
	Anorexie, verminderter Appetit	–	Gelegentlich
Psychiatrische Erkrankungen	Stimmungsschwankung	–	Gelegentlich
	Schlafstörung	Gelegentlich	Gelegentlich
	Depression	Gelegentlich	–
	Alpträume, Halluzinationen	Selten	–
	Verwirrtheit	–	Sehr selten
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Häufig	Häufig
	Schwindelgefühl	Häufig	Häufig
	Vertigo	–	Gelegentlich
	Dysgeusie	–	Gelegentlich
	Parästhesie	–	Gelegentlich
	Somnolenz	–	Gelegentlich
	Zerebrale Ischämie einschließlich ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke	–	Nicht bekannt
	Synkope	Selten	Häufig
Augenerkrankungen	Sehstörung	–	Gelegentlich
	Verminderter Tränenfluss (zu berücksichtigen, wenn der Patient Linsen trägt)	Selten	–
	Konjunktivitis	Sehr selten	Selten
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Tinnitus	–	Selten
	Hörstörungen	Selten	Selten
Herzerkrankungen	Palpitationen	–	Gelegentlich
	Tachykardie	–	Gelegentlich
	Bradykardie	Sehr häufig	–
	Verschlimmerung einer Herzinsuffizienz	Häufig	–
	AV-Leitungsstörungen	Gelegentlich	–
	Arrhythmie	–	Gelegentlich
	Angina pectoris	–	Gelegentlich
	Myokardinfarkt möglicherweise als Folge einer übermäßigen Hypotonie bei Hochrisikopatienten (siehe Abschnitt 4.4)	–	Gelegentlich
Gefäßerkrankungen	Hypotonie und hypotoniebedingte Auswirkungen	Häufig	Häufig
	Kältegefühl oder Taubheitsgefühl in den Extremitäten	Häufig	–
	Orthostatische Hypotonie	Gelegentlich	Häufig
	Vaskulitis	–	Selten
	Flush	–	Gelegentlich
	Raynaud-Phänomen	–	Nicht bekannt

Fortsetzung auf Seite 7

Fortsetzung Tabelle

MedDRA Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit	
		Bisoprolol	Ramipril
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten	–	Häufig
	Dyspnoe	–	Häufig
	Bronchospasmus, einschließlich Verschlimmerung von Asthma	Gelegentlich	Gelegentlich
	Bronchitis	–	Häufig
	Sinusitis	–	Häufig
	Nasenverstopfung	–	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominalschmerz	Häufig	Häufig
	Obstipation	Häufig	Gelegentlich
	Diarrhoe	Häufig	Häufig
	Übelkeit	Häufig	Häufig
	Erbrechen	Häufig	Häufig
	Dyspepsie	–	Häufig
	Mundtrockenheit	–	Gelegentlich
	Pankreatitis	–	Sehr selten
	Aphthöse Stomatitis	–	Nicht bekannt
	Glossitis	–	Selten
Leber- und Gallenerkrankungen	Zytolytische oder cholestatische Hepatitis	Selten	Nicht bekannt
	Erhöhte Werte der Leberenzyme und/oder des konjugierten Bilirubins	–	Gelegentlich
	Cholestatische Hepatitis	–	Selten
	Hepatozelluläre Schädigung	–	Selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag	–	Häufig
	Pruritus	–	Gelegentlich
	Angioödem des Gesichts, der Extremitäten, der Lippen, der Schleimhäute, der Zunge, der Glottis und/oder des Kehlkopfes (siehe Abschnitt 4.4)	–	Gelegentlich
	Urtikaria	–	Selten
	Photosensitivität	–	Sehr selten
	Hyperhidrose	–	Gelegentlich
	Überempfindlichkeitsreaktionen (Juckreiz, Hitzegefühl, Ausschlag)	Selten	–
	Verschlimmerung der Psoriasis	–	Nicht bekannt
	Erythema multiforme	–	Nicht bekannt
	Toxische epidermale Nekrolyse Stevens-Johnson-Syndrom	–	Nicht bekannt
Psoriasis, Pemphigoid oder lichenoides Exanthem oder Erythema, Alopezie	Sehr selten	Nicht bekannt	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Muskelkrämpfe	Gelegentlich	Häufig
	Muskelschwäche	Gelegentlich	–
	Arthralgie	–	Gelegentlich
	Myalgie	–	Häufig
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Niereninsuffizienz	–	Gelegentlich
	Akutes Nierenversagen	–	Gelegentlich
	Vermehrte Urinausscheidung	–	Gelegentlich
	Verschlimmerung einer bereits bestehenden Proteinurie	–	Gelegentlich
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Erektile Dysfunktion	–	Gelegentlich
	Potenzstörungen	Selten	–
	Verminderte Libido	–	Gelegentlich
	Gynäkomastie	–	Nicht bekannt

Fortsetzung auf Seite 8

Fortsetzung Tabelle

MedDRA Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit	
		Bisoprolol	Ramipril
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie	Häufig	Häufig
	Ermüdung	Häufig	Häufig
	Brustkorbschmerz	–	Häufig
	Peripheres Ödem	–	Gelegentlich
	Fieber	–	Gelegentlich
Untersuchungen	Blutharnstoff erhöht	–	Gelegentlich
	Kreatinin im Blut erhöht	–	Gelegentlich
	Leberenzymwert erhöht	Selten	Gelegentlich
	Bilirubin im Blut erhöht	–	Gelegentlich
	Triglyceride erhöht	Selten	–
	Vermindertes Hämoglobin und verminderter Hämatokrit (siehe Abschnitt 4.4)	–	Selten

poglykämie. Bislang wurden einige wenige Fälle von Überdosierung (maximal 2000 mg) mit Bisoprolol bei Patienten mit Hypertonie und/oder koronarer Herzkrankheit berichtet, bei denen Bradykardie und/oder Hypotonie auftraten; alle Patienten erholten sich davon. Die Empfindlichkeit gegenüber einer einzigen hohen Bisoprolol-Dosis variiert stark zwischen den einzelnen Personen, und Patienten mit Herzinsuffizienz sind wahrscheinlich sehr empfindlich.

Behandlung

Im Falle einer Überdosierung sollte die Behandlung mit Bisoprolol abgebrochen und eine unterstützende und symptomatische Behandlung sichergestellt werden. Die wenigen verfügbaren Daten deuten darauf hin, dass Bisoprolol kaum dialysierbar ist. Auf der Grundlage der erwarteten pharmakologischen Wirkungen und der Empfehlungen für andere Betablocker sollten die folgenden allgemeinen Maßnahmen in Betracht gezogen werden, wenn dies klinisch gerechtfertigt ist.

Bradykardie: Verabreichung von intravenösem Atropin. Ist das Ansprechen unzureichend, kann Isoprenalin oder ein anderer Wirkstoff mit positiv chronotropen Eigenschaften vorsichtig verabreicht werden. Unter bestimmten Umständen kann das Einsetzen eines transvenösen Herzschrittmachers erforderlich sein.

Hypotonie: Intravenöse Flüssigkeiten und Vasopressoren sollten verabreicht werden. Intravenöses Glukagon kann nützlich sein.

AV-Block (zweiten oder dritten Grades): Die Patienten sollten sorgfältig überwacht und mit einer Isoprenalin-Infusion oder dem Einsetzen eines transvenösen Herzschrittmachers behandelt werden.

Akute Verschlimmerung einer Herzinsuffizienz: Verabreichung von i.v. Diuretika, inotropen Substanzen, gefäßerweiternden Substanzen.

Bronchospasmus: Verabreichung von bronchienerweiternden Medikamenten wie Isoprenalin, Beta-2-Sympathomimetika und/oder Aminophyllin.

Hypoglykämie: Verabreichung von i.v. Glucose.

Ramipril

Symptome

Zu den Symptomen einer Überdosierung von ACE-Hemmern können eine übermäßige periphere Vasodilatation (mit ausgeprägter Hypotonie, Schock), Bradykardie, Elektrolytstörungen und Nierenversagen gehören.

Behandlung

Der Patient sollte engmaschig überwacht werden und die Behandlung sollte symptomatisch und unterstützend sein. Zu den empfohlenen Maßnahmen gehören die primäre Entgiftung (Magenspülung, Verabreichung von Adsorbentien) und Maßnahmen zur Wiederherstellung der hämodynamischen Stabilität, einschließlich der Verabreichung von Alpha-1-adrenergen Agonisten oder Angiotensin II (Angiotensinamid). Ramiprilat, der aktive Metabolit von Ramipril, wird durch Hämodialyse nur schlecht aus dem allgemeinen Kreislauf entfernt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: ACE-Hemmer, andere Kombinationen, ATC-Code: C09BX05

Wirkmechanismus

Bisoprolol

Bisoprolol ist ein hochgradig beta-1-selektiver Adrenozeptor-Blocker ohne intrinsisch stimulierende und relevante membranstabilisierende Wirkung. Es zeigt nur eine geringe Affinität für den Beta-2-Rezeptor der glatten Muskulatur von Bronchien und Gefäßen sowie für die an der Stoffwechselregulation beteiligten Beta-2-Rezeptoren. Daher ist im Allgemeinen nicht zu erwarten, dass Bisoprolol den Atemwegswiderstand und die Beta2-vermittelten metabolischen Effekte beeinflusst. Seine Beta-1-Selektivität reicht über den therapeutischen Dosisbereich hinaus.

Ramipril

Ramiprilat, der aktive Metabolit des Prodrugs Ramipril, hemmt das Enzym Dipepti-

dylcarboxypeptidase I (Synonyme: Angiotensin-Converting-Enzym; Kininase II). Im Plasma und im Gewebe katalysiert dieses Enzym die Umwandlung von Angiotensin I in den gefäßerweiternden Wirkstoff Angiotensin II sowie den Abbau des gefäßerweiternden Wirkstoffs Bradykinin. Die verminderte Bildung von Angiotensin II und die Hemmung des Bradykininabbaus führen zu einer Gefäßerweiterung.

Da Angiotensin II auch die Freisetzung von Aldosteron stimuliert, führt Ramiprilat zu einer Verringerung der Aldosteron-Sekretion. Das durchschnittliche Ansprechen auf eine ACE-Hemmer-Monotherapie war bei schwarzen (afro-karibischen) hypertensiven Patienten (in der Regel eine Population mit niedrigem Reninspiegel) geringer als bei nicht-schwarzen Patienten.

Pharmakodynamische Wirkungen

Bisoprolol

Bisoprolol hat keine signifikanten negativ inotropen Wirkungen.

Bisoprolol erreicht seine maximale Wirkung 3–4 Stunden nach der Verabreichung. Aufgrund der Halbwertszeit von 10–12 Stunden wirkt Bisoprolol 24 Stunden lang.

Die maximale blutdrucksenkende Wirkung von Bisoprolol wird im Allgemeinen nach 2 Wochen erreicht.

Bei akuter Verabreichung an Patienten mit koronarer Herzkrankheit ohne chronische Herzinsuffizienz reduziert Bisoprolol die Herzfrequenz und das Schlagvolumen und damit das Herzzeitvolumen und den Sauerstoffverbrauch. Bei chronischer Verabreichung sinkt der anfänglich erhöhte periphere Widerstand. Als Wirkmechanismus für die antihypertensive Wirkung von Betablockern wird die Verringerung der Plasminogenaktivität vorgeschlagen.

Bisoprolol reduziert die sympathoadrenerge Reaktion durch Blockierung der kardialen beta-adrenergen Rezeptoren. Dies führt zu einer Verringerung der Herzfrequenz und der Kontraktilität und damit zu einer Verringerung des Sauerstoffverbrauchs des Herzmuskels, was bei Angina pectoris im Zusammenhang

mit einer koronaren Herzerkrankung die gewünschte Wirkung ist.

Ramipril

Hypertonie

Die Verabreichung von Ramipril verursacht eine erhebliche Verringerung des peripheren arteriellen Widerstands. Im Allgemeinen kommt es zu keinen größeren Veränderungen des Nierenplasmaflusses und der glomerulären Filtrationsrate. Die Verabreichung von Ramipril bei Patienten mit Hypertonie führt zu einer Senkung des Blutdrucks im Liegen und im Stehen, ohne dass es zu einem kompensatorischen Anstieg der Herzfrequenz kommt.

Bei den meisten Patienten setzt die antihypertensive Wirkung einer Einzeldosis 1 bis 2 Stunden nach der oralen Einnahme ein. Die maximale Wirkung einer Einzeldosis wird in der Regel 3 bis 6 Stunden nach der oralen Einnahme erreicht. Die antihypertensive Wirkung einer Einzeldosis hält üblicherweise 24 Stunden lang an.

Die maximale antihypertensive Wirkung einer fortgesetzten Behandlung mit Ramipril tritt im Allgemeinen nach 3 bis 4 Wochen ein. Es hat sich gezeigt, dass die antihypertensive Wirkung bei einer Langzeittherapie über 2 Jahre erhalten bleibt.

Ein abruptes Absetzen von Ramipril führt nicht zu einem schnellen und übermäßigen Wiederanstieg des Blutdrucks.

Herzinsuffizienz

Zusätzlich zur konventionellen Therapie mit Diuretika und optionalen Herzglykosiden hat sich Ramipril bei Patienten mit den Funktionsklassen II–IV gemäß New-York Heart Association als wirksam erwiesen. Das Medikament hatte positive Auswirkungen auf die Hämodynamik des Herzens (verringertes Füllungsdruck der linken und rechten Herzkammer, verringerter gesamt peripherer Gefäßwiderstand, erhöhte Herzleistung und verbesserter Herzindex). Außerdem reduzierte es die neuroendokrine Aktivierung.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Bisoprolol

Insgesamt wurden 2647 Patienten in die CIBIS-II-Studie aufgenommen. 83 % (n = 2202) entsprachen der NYHA-Klasse III und 17 % (n = 445) entsprachen der NYHA-Klasse IV. Sie hatten eine stabile symptomatische systolische Herzinsuffizienz (Ejektionsfraktion < 35 %, basierend auf Echokardiographie). Die Gesamtsterblichkeit wurde von 17,3 % auf 11,8 % gesenkt (relative Senkung um 34 %). Es wurde ein Rückgang des plötzlichen Todes (3,6 % gegenüber 6,3 %, relative Senkung um 44 %) und eine geringere Zahl von Herzinsuffizienz-Episoden, die eine Krankenhauseinweisung erforderten (12 % gegenüber 17,6 %, relative Senkung um 36 %), beobachtet. Schließlich wurde eine signifikante Verbesserung des Funktionsstatus gemäß NYHA-Klassifikation nachgewiesen. Während der Einleitung und Titration von Bisoprolol wurden Krankenhauseinweisungen aufgrund von Bradykardie (0,53 %), Hypotonie (0,23 %) und akuter Dekompensation (4,97 %) beobachtet, die jedoch nicht häufiger waren als in der Placebogruppe (0 %, 0,3 % und 6,74 %). Die

Zahl der tödlichen und zu Behinderung führenden Schlaganfälle betrug während des gesamten Studienzeitraums 20 in der Bisoprololgruppe und 15 in der Placebogruppe.

In der CIBIS-III-Studie wurden 1010 Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren mit leichter bis mittelschwerer chronischer Herzinsuffizienz (CHF; NYHA-Klasse II oder III) und einer linksventrikulären Ejektionsfraktion ≤ 35 % untersucht, die zuvor nicht mit ACE-Hemmern, Betablockern oder Angiotensin-Rezeptorblockern behandelt worden waren. Die Patienten wurden 6 bis 24 Monate lang mit einer Kombination aus Bisoprolol und Enalapril behandelt, nachdem sie zunächst 6 Monate lang entweder mit Bisoprolol oder Enalapril behandelt worden waren.

Es zeigte sich ein Trend zu einer häufigeren Verschlechterung der chronischen Herzinsuffizienz, wenn Bisoprolol als Erstbehandlung über 6 Monate eingesetzt wurde. Die Nichtunterlegenheit der Erstbehandlung mit Bisoprolol gegenüber der Erstbehandlung mit Enalapril konnte in der Per-Protokoll-Analyse nicht nachgewiesen werden, obwohl die beiden Strategien zur Einleitung der CHF-Behandlung eine ähnliche Rate des primären kombinierten Endpunkts Tod und Krankenhausaufenthalt bei Studienende aufwiesen (32,4 % in der Gruppe mit Bisoprolol als Erstbehandlung gegenüber 33,1 % in der Gruppe mit Enalapril als Erstbehandlung, Per-Protokoll-Population). Die Studie zeigt, dass Bisoprolol auch bei älteren Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und leichter bis moderater Erkrankung eingesetzt werden kann.

Ramipril

Hypertonie

Die antihypertensive Wirksamkeit von Ramipril wurde sowohl in groß angelegten, nicht vergleichenden Studien in der Allgemeinpraxis als auch in strenger kontrollierten klinischen Studien bestätigt. Etwa 85 % der Patienten mit leichter bis moderater essenzieller Hypertonie haben erfolgreich auf eine Behandlung mit Ramipril 2,5 oder 5 mg am Tag angesprochen. Die Ansprechrate auf eine Ramipril-Monotherapie ist bei Patienten mit schwerer Hypertonie geringer (etwa 40 %), obwohl die blutdrucksenkende Wirkung durch die zusätzliche Gabe eines Diuretikums verstärkt werden kann. Die Kombination eines ACE-Hemmers mit einem Thiazid senkt auch das Risiko einer durch das Diuretikum ausgelösten Hypokaliämie.

Bei Patienten mit essentieller Hypertonie senkte eine orale Einzeldosis Ramipril 2,5 bis 20 mg den systolischen und diastolischen Blutdruck auf dosisabhängige Weise, ohne die normalen zirkadianen Schwankungen des Blutdrucks oder der Herzfrequenz zu beeinflussen. Die antihypertensive Wirkung war 4 bis 8 Stunden nach der Verabreichung am stärksten und war auch 24 Stunden nach der Verabreichung noch erkennbar.

Die antihypertensive Wirksamkeit von Ramipril bleibt auch bei Patienten mit Diabetes mellitus erhalten, und die Daten deuten darauf hin, dass das Medikament die Albuminausscheidung im Urin bei Diabetikern mit Nephropathie verringert.

Ramipril reduziert die linksventrikuläre Hypertrophie.

Ramipril wird in der allgemeinen Praxis gut vertragen, wobei 5 % oder weniger Patienten die Therapie aufgrund von Arzneimittelunverträglichkeiten absetzen.

Herzinsuffizienz

Zu den vorteilhaften Wirkungen von Ramipril bei Herzinsuffizienz gehören unter anderem:

- eine reduzierte Nachlast, die das ventrikuläre Schlagvolumen erhöht und die Ejektionsfraktion verbessert,
- eine reduzierte Vorlast, die die pulmonale und systemische Stauung und Ödeme verringert,
- eine Verbesserung des Verhältnisses zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf in erster Linie durch eine Verringerung des Bedarfs durch Reduzierung der Nachlast und der Vorlast,
- Prävention von Angiotensin II als Auslöser eines schädlichen kardialen Remodelings.

Bei Patienten mit moderater bis schwerer kongestiver Herzinsuffizienz hatte eine orale Einzeldosis Ramipril 5 mg oder 10 mg die vorteilhafte Wirkung einer Senkung der Vor- und Nachlast mit einer reflexartigen Erhöhung des Herzzeitvolumens.

Ramipril hat sich bei Patienten nach einem Myokardinfarkt als wirksam erwiesen, da es dazu beiträgt, das schädliche Remodeling nach dem Infarkt zu verringern. Die groß angelegte Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE)-Studie hat gezeigt, dass Ramipril in einer Dosierung von 5 mg oder 10 mg/Tag das Risiko einer Gesamtmortalität bei Patienten mit klinischen Anzeichen einer Herzinsuffizienz nach einem akuten Myokardinfarkt signifikant um 27 % senkte. Die vorteilhafte Wirkung von Ramipril zeigte sich bereits nach 30 Behandlungstagen und schien bei Patienten mit schwereren ventrikulären Schäden nach dem Infarkt am größten zu sein.

Kardiovaskuläre Prävention/Nephroprotektion

Es wurde eine präventive, placebokontrollierte Studie (die HOPE-Studie) durchgeführt, in der Ramipril bei mehr als 9.200 Patienten zusätzlich zur Standardtherapie eingesetzt wurde. In die Studie wurden Patienten mit erhöhtem Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen infolge einer atherothrombotischen Herz-Kreislauf-Erkrankung (Vorgeschichte einer koronaren Herzkrankheit, eines Schlaganfalls oder einer peripheren Gefäßerkrankung) oder eines Diabetes mellitus mit mindestens einem zusätzlichen Risikofaktor (dokumentierte Mikroalbuminurie, Hypertonie, erhöhter Gesamtcholesterinspiegel, niedriger High-Density-Lipoprotein-Cholesterinspiegel oder Zigarettenrauchen) aufgenommen.

Die Studie zeigte, dass Ramipril die Häufigkeit von Myokardinfarkten, kardiovaskulär bedingten Todesfällen und Schlaganfällen, sowohl allein als auch in Kombination (primäre kombinierte Ereignisse), statistisch signifikant verringert.

Klinische Studiendaten zur doppelten Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

Zwei große randomisierte, kontrollierte Studien (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] und VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) haben die Anwendung einer Kombination aus einem ACE-Hemmer und einem Angiotensin-II-Rezeptorblocker untersucht.

ONTARGET war eine Studie, die mit Patienten mit einer kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 und Anzeichen von Endorganschäden durchgeführt wurde. Die VA NEPHRON-D-Studie wurde mit Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt.

Diese Studien haben keine signifikanten vorteilhaften Auswirkungen auf die renalen und/oder kardiovaskulären Ergebnisse und die Sterblichkeit gezeigt, während ein erhöhtes Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschäden und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde. Angesichts ihrer ähnlichen pharmakodynamischen Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch für andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorblocker relevant.

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) war eine Studie, die den Nutzen der Zugabe von Aliskiren zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder einem Angiotensin-II-Rezeptorblocker bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und chronischer Nierenerkrankung, Herz-Kreislauf-Erkrankung oder beidem untersuchen sollte. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos für unerwünschte Ergebnisse vorzeitig abgebrochen. Kardiovaskuläre Todesfälle und Schlaganfälle traten in der Aliskirengruppe zahlenmäßig häufiger auf als in der Placebogruppe, und unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse (Hyperkaliämie, Hypotonie und Nierenfunktionsstörung) wurden in der Aliskirengruppe häufiger gemeldet als in der Placebogruppe.

Kinder und Jugendliche

In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie mit 244 pädiatrischen Patienten mit Hypertonie (73 % primäre Hypertonie) im Alter von 6 bis 16 Jahren erhielten die Patienten entweder eine niedrige, eine mittlere oder eine hohe Dosis Ramipril, um Plasmakonzentrationen von Ramiprilat zu erreichen, die dem Dosisbereich für Erwachsene von 1,25 mg, 5 mg und 20 mg auf der Grundlage des Körpergewichts entsprechen. Nach vier Wochen war Ramipril im Hinblick auf den Endpunkt der Senkung des systolischen Blutdrucks unwirksam, senkte aber den diastolischen Blutdruck in der höchsten Dosis. Sowohl bei mittlerer als auch bei hoher Ramipril-Dosis wurde eine signifikante Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks bei Kindern mit nachgewiesener Hypertonie festgestellt.

Beobachtet wurde dieser Effekt nicht in einer vierwöchigen randomisierten, doppelblinden Entzugsstudie zur Dosisescalation bei 218 pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis 16 Jahren (75 % primäre Hypertonie), in der sowohl der diastolische als auch der systolische Blutdruck bei allen drei getesteten Dosisstufen (niedrige Dosis [0,625 mg–2,5 mg], mittlere Dosis [2,5 mg–10 mg] oder hohe Dosis [5 mg–20 mg]) von Ramipril auf der Grundlage des Körpergewichts einen leichten Rebound-Effekt, aber keine statistisch signifikante Rückkehr zum Baseline-Wert zeigten. Ramipril wies in der untersuchten pädiatrischen Population kein lineares Dosisverhältnis auf.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bisoprolol

Resorption

Bisoprolol wird fast vollständig (> 90 %) aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert und hat aufgrund seines geringen First-Pass-Stoffwechsels (ca. 10 %–15 %) in der Leber eine Bioverfügbarkeit von ca. 85 %–90 % nach oraler Verabreichung. Die Bioverfügbarkeit wird durch die Nahrung nicht beeinflusst. Die Spitzenplasmakonzentrationen werden innerhalb von 2–3 Stunden erreicht. Es wurde jedoch auch berichtet, dass die Geschwindigkeit/das Ausmaß der intestinalen Resorption von Bisoprolol stark pH-abhängig ist und unterschiedlich ausfallen kann.

Nach oraler Verabreichung von Bisoprololfumarat 10 mg an gesunde Probanden im Nüchternzustand wurde eine mittlere Spitzenplasmakonzentration (C_{max}) von Bisoprolol von etwa 31,86 ng/ml innerhalb von etwa 2 Stunden (T_{max}) erreicht.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen beträgt 3,2 l/kg. Die Plasmaproteinbindung von Bisoprolol liegt bei etwa 30 %, mit einem Verhältnis von 1 : 1 zwischen hepatischem Metabolismus und renaler Ausscheidung.

Tierstudien deuten darauf hin, dass Bisoprolol schnell und umfassend verteilt wird, aber nur ein geringer Plazentatransfer stattfindet und das Medikament im Vergleich zu Metoprolol und Propranolol die Blut-Hirn-Schranke nur in geringem Maße durchdringt.

Biotransformation

Bisoprolol ist mäßig lipidlöslich. Es unterliegt nur einem mäßigen Lebermetabolismus. Beim Metabolismus von Bisoprolol wurden nur oxidative Wege festgestellt, ohne anschließende Konjugation. Es wird in erster Linie durch CYP3A4 zu inaktiven Metaboliten verstoffwechselt, und es wird auch durch CYP2D6 verstoffwechselt, was klinisch nicht von Bedeutung zu sein scheint. Auf die O-Dealkylierung folgt die Oxidation zu 3 Carbonsäuremetaboliten. Die 3 Metaboliten haben beim Menschen keine β -Adrenozeptor-antagonistische Wirkung. Das Medikament wird beim Menschen auch nicht stereoselektiv metabolisiert und unterliegt keinem genetischen Polymorphismus der Oxidation vom Debrisoquin-Typ. Etwa 50 % einer Bisoprolol-Dosis werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden, und ein gleicher Anteil wird in der Leber metaboli-

siert. Da Bisoprolol kein Arzneimittel mit hoher Leber-Clearance ist, weist es außerdem nach oraler Verabreichung nur eine mäßige Leber-Clearance und daher auch einen geringen First-Pass-Effekt in der Leber (≤ 10 %) auf.

Elimination

Bisoprolol wird auf zwei Wegen aus dem Körper ausgeschieden. 50 % werden von der Leber zu inaktiven Metaboliten verstoffwechselt, die dann über die Nieren ausgeschieden werden. Die restlichen 50 % werden in unveränderter Form über die Nieren ausgeschieden. In den Fäkalien wurden weniger als 2 % der Dosis nachgewiesen. Die Gesamt-Clearance beträgt etwa 15 l/h. Die Halbwertszeit im Plasma von 10–12 Stunden ergibt eine 24-stündige Wirkung nach einmal täglicher Einnahme. Die Plasmaeliminationshalbwertszeit ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen auf etwa 18 Stunden und bei Patienten mit Leberzirrhose auf etwa 13 Stunden erhöht.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Kinetik von Bisoprolol ist linear und unabhängig vom Alter. Die Plasmakonzentrationen sind über den Dosisbereich von 5 bis 20 mg proportional zur verabreichten Dosis.

Besondere Populationen

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Die pharmakokinetischen Parameter wurden bei 18 Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion, einschließlich Zirrhose, untersucht. Die Eliminationshalbwertszeit $T_{1/2}$ nach einer 7-tägigen Behandlung mit 10 mg Bisoprolol pro Tag betrug 13,5 Stunden, und die Spitzenserumkonzentration lag bei 62 g/l (bei gesunden Freiwilligen 36 g/l), was nicht zu klinisch signifikanten Veränderungen der pharmakodynamischen Parameter führte.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

In einer 12-wöchigen Studie wurden Dialysepatienten kontrolliert, die aufgrund von Hypertonie 2,5 mg oder 5 mg Bisoprolol pro Tag erhielten. Die pharmakokinetischen Parameter wurden mit einer Kontrollgruppe gesunder Freiwilliger verglichen. Die Eliminationshalbwertszeit $T_{1/2}$ des Medikaments war an Tagen ohne Dialyse im Vergleich zu einer Gruppe von Freiwilligen deutlich länger. Die C_{max} bei Patienten, die die 2,5-mg-Dosis Bisoprolol erhielten, entsprach fast der C_{max} bei gesunden Freiwilligen, die 5 mg erhielten.

Die orale Clearance (CL/F) von Bisoprolol ist positiv mit der Kreatinin-Clearance (CL_{CR}) korreliert, was darauf hindeutet, dass die Nierenfunktion teilweise für die interindividuelle Variabilität der Pharmakokinetik von Bisoprolol verantwortlich ist.

Ältere Patienten

Die Pharmakokinetik von Bisoprolol verändert sich bei älteren Menschen nicht in einem klinisch relevanten Ausmaß. Es ist keine Dosisanpassung aufgrund des Alters der Patienten erforderlich.

Patienten mit Herzinsuffizienz

Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (NYHA-Stadium III) sind die Plasmaspiegel von Bisoprolol höher und die Halbwertszeit ist im Vergleich zu gesunden Freiwilligen länger. Die maximale Plasma-

konzentration im Steady-State liegt bei 64 ± 21 ng/ml bei einer Tagesdosis von 10 mg und die Halbwertszeit beträgt 17 ± 5 Stunden.

Ramipril

Resorption

Nach oraler Verabreichung wird Ramipril rasch aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert: Die Spitzenplasmakonzentrationen von Ramipril werden innerhalb einer Stunde erreicht. Ausgehend von der Verwertung im Urin beträgt das Ausmaß der Resorption mindestens 56 % und wird durch das Vorhandensein von Nahrung im Magen-Darm-Trakt nicht wesentlich beeinflusst. Die Bioverfügbarkeit des aktiven Metaboliten Ramiprilat nach oraler Verabreichung von 2,5 mg und 5 mg Ramipril beträgt 45 %.

Die Spitzenplasmakonzentrationen von Ramiprilat, dem einzigen aktiven Metaboliten von Ramipril, werden 2–4 Stunden nach der Einnahme von Ramipril erreicht. Die Steady-State-Plasmakonzentrationen von Ramiprilat nach einmal täglicher Verabreichung der üblichen Ramipril-Dosen werden etwa am vierten Tag der Behandlung erreicht.

Verteilung

Die Serumproteinbindung von Ramipril beträgt etwa 73 % und die von Ramiprilat etwa 56 %.

Ramiprilat bindet mit hoher Affinität an das Angiotensin-Converting-Enzym bei Konzentrationen, die denen des Enzyms ähnlich sind, und stellt langsam ein Gleichgewicht her. Ramipril wird rasch aus dem Blut ausgeschieden und in verschiedenen Körpergeweben verteilt, wobei Leber, Niere und Lunge deutlich höhere Ramipril-Konzentrationen als im Blut aufweisen. Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 90 l, das relative Verteilungsvolumen von Ramiprilat etwa 500 l.

Biotransformation

Ramipril wird durch Carboxylesterasen fast vollständig in den aktiven Metaboliten Ramiprilat sowie in den Diketopiperazinester, die Diketopiperazinsäure und die Glucuronide von Ramipril und Ramiprilat, die alle inaktiv sind, umgewandelt.

Elimination

Nach oraler Verabreichung von Ramipril werden etwa 60 % des Ausgangsstoffes und seiner Metaboliten mit dem Urin ausgeschieden, und etwa 40 % sind in den Fäkalien zu finden. Das in den Fäkalien wiedergefundene Medikament kann sowohl die biliäre Ausscheidung von Metaboliten als auch das nicht resorbierte Medikament darstellen. Weniger als 2 % der verabreichten Dosis werden im Urin als unverändertes Ramipril wiedergefunden.

Die Ausscheidung der Metaboliten erfolgt hauptsächlich über die Nieren. Die Plasmakonzentrationen von Ramiprilat nehmen in drei Phasen ab. Der anfängliche schnelle Abfall, der die Verteilung des Medikaments darstellt, hat eine Halbwertszeit von 2–4 Stunden. Aufgrund seiner starken Bindung an ACE und der langsamen Dissoziation vom Enzym weist Ramiprilat zwei Eliminationsphasen auf. Die offensichtliche Eliminationsphase hat eine Halbwertszeit von 9–18 Stunden, und die terminale Eliminationsphase hat eine verlängerte Halbwertszeit von

>50 Stunden. Die Halbwertszeit von Ramiprilat nach Verabreichung einer Einzeldosis von 10 mg Ramipril bei gesunden Freiwilligen wurde auf 1,1 bis 4,5 Stunden während der schnellen anfänglichen Verteilungsphase und etwa 110 Stunden während der langsamen Eliminationsphase geschätzt.

Nach mehreren einmal täglich eingenommenen Ramipril-Dosen betrug die effektive Halbwertszeit der Ramiprilat-Konzentrationen 13–17 Stunden für die 5–10 mg-Dosen und länger für die niedrigeren 1,25–2,5 mg-Dosen. Dieser Unterschied hängt mit der sättigbaren Kapazität des Enzyms zur Bindung von Ramiprilat zusammen. Die Steady-State-Plasmakonzentrationen von Ramipril und Ramiprilat nach einmal täglicher Verabreichung der üblichen Ramipril-Dosen werden etwa am zweiten bis vierten Tag der Behandlung erreicht. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion wird bei wiederholter einmal täglicher Dosierung keine signifikante Akkumulation von Ramiprilat erwartet.

Linearität/Nicht-Linearität

Studien haben gezeigt, dass die maximale Serumkonzentration von Ramiprilat direkt von der Dosis abhängig ist. Das Ausmaß der Resorption von Ramipril und der Hydrolyse zu Ramiprilat scheint über den Dosisbereich von 5 bis 50 mg ähnlich zu sein, da die maximale Plasmakonzentration von Ramiprilat in diesem Bereich linear mit der Ramipril-Dosis zusammenhängt. Eine leichte Nicht-Linearität in der Beziehung zwischen der Dosis und den Plasmakonzentrationen von Ramipril und Ramiprilat nach Dosen von 10 und 20 mg bei gesunden Freiwilligen war zu gering, um auf eine wahrscheinliche klinische Bedeutung hinzuweisen.

Besondere Populationen

Patienten mit Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.2)

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion war der Metabolismus von Ramipril zu Ramiprilat aufgrund einer verminderten Aktivität der Leberesterasen verzögert, und die Ramipril-Plasmaspiegel waren bei diesen Patienten erhöht. Die Spitzenkonzentrationen von Ramiprilat bei diesen Patienten unterscheiden sich jedoch nicht von denen, die bei Personen mit normaler Leberfunktion beobachtet wurden.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.2)

Die Ausscheidung von Ramiprilat über die Nieren ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vermindert, und die Nieren-Clearance von Ramiprilat steht in proportionalem Verhältnis zur Kreatinin-Clearance. Dies führt zu höheren Plasmakonzentrationen von Ramiprilat, die langsamer abnehmen als bei Personen mit normaler Nierenfunktion.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wird eine Dosisanpassung auf der Grundlage der Kreatinin-Clearance empfohlen.

Stillzeit

Eine orale Einzeldosis Ramipril führte zu einer nicht nachweisbaren Konzentration von Ramipril und seinem Metaboliten in

der Muttermilch. Die Auswirkung mehrerer Dosen ist jedoch nicht bekannt.

Ältere Patienten

Eine pharmakokinetische Einzeldosis-Studie, die mit einer begrenzten Anzahl älterer Patienten durchgeführt wurde, deutet darauf hin, dass die Spitzenwerte von Ramiprilat und die AUC für Ramiprilat bei älteren Patienten höher sind. Die mittlere Spitzenkonzentration und die Halbwertszeit von Ramipril im Serum waren bei älteren Personen etwas höher als bei jüngeren Freiwilligen. Auch die Urinausscheidung schien sich nicht von der jüngerer Freiwilliger zu unterscheiden. Demnach waren die pharmakokinetischen Daten von Ramipril und Ramiprilat bei geriatrischen Patienten (65–76 Jahre alt) ähnlich wie die entsprechenden Ergebnisse bei jüngeren, gesunden Probanden. Es wurde jedoch auch über höhere zirkulierende Konzentrationen von Ramiprilat bei älteren Freiwilligen (Durchschnittsalter 77 Jahre, Spanne 61 bis 84 Jahre) trotz scheinbar normaler Nierenfunktion im Vergleich zu jüngeren Freiwilligen (Altersspanne 21 bis 30 Jahre) berichtet.

Kinder und Jugendliche

Das pharmakokinetische Profil von Ramipril wurde bei 30 pädiatrischen Hypertonie-Patienten im Alter von 2–16 Jahren mit einem Gewicht von ≥ 10 kg untersucht. Nach Dosen von 0,05 bis 0,2 mg/kg wurde Ramipril rasch und umfassend zu Ramiprilat verstoffwechselt. Die Spitzenplasmakonzentrationen von Ramiprilat wurden innerhalb von 2–3 Stunden erreicht. Die Ramiprilat-Clearance korrelierte stark mit dem Wert des Körpergewichts ($p < 0,01$) und der Dosis ($p < 0,001$). Die Clearance und das Verteilungsvolumen nahmen mit zunehmendem Alter der Kinder in jeder Dosisgruppe zu. Mit einer Dosis von 0,05 mg/kg wurden bei Kindern Expositionswerte erreicht, die mit denen von Erwachsenen, die mit Ramipril 5 mg behandelt wurden, vergleichbar waren. Die Dosis von 0,2 mg/kg führte bei Kindern zu einer Exposition, die über der empfohlenen Höchstdosis von 10 mg pro Tag bei Erwachsenen lag.

Patienten mit Herzinsuffizienz

Die Pharmakokinetik von Ramipril wurde bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA III–IV) nach einer oralen Einzeldosis von 5 mg untersucht. Der maximale Plasmaspiegel von Ramipril betrug $57,0 \pm 26,8$ ng/ml nach 1,4 Stunden; die $t_{1/2}$ betrug $2,4 \pm 1,2$ Stunden. Der Spitzenwert von Ramiprilat betrug $27,9 \pm 24$ ng/ml nach 4,6 Stunden; $t_{1/2}$ für den Wirkstoff betrug $6 \pm 4,2$ Stunden. Die gesamte Ausscheidung von Ramipril und Metaboliten im Urin betrug im Durchschnitt $39 \pm 17,5$ % innerhalb von 96 Stunden. Bei allen Patienten wurde eine 95-prozentige Hemmung der ACE-Aktivität beobachtet, und eine Hemmung von 80 % hielt 24 Stunden lang an. Die Plasmaspiegel des Arzneimittels und des aktiven Metaboliten waren höher und blieben länger messbar, mit einer nachhaltigeren Hemmung der ACE-Aktivität als dies bei gesunden Freiwilligen berichtet wurde. Die Bildung des aktiven Metaboliten Ramiprilat war nicht reduziert, aber verzögert. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass

bei diesen Patienten möglicherweise eine niedrige Dosis angemessen ist, wobei eine individuelle Titration mit anfänglich niedrigeren Dosen (1,25–2,5 mg) vorgenommen wird, und dass Dosen über 5 mg unter Umständen nur selten erforderlich sind.

Ethnische Zugehörigkeit

Die antihypertensive Wirkung von Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern ist bei schwarzen Patienten im Allgemeinen geringer als bei nicht-schwarzen Patienten (siehe Abschnitt 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bisoprolol

Präklinische Daten lassen auf der Grundlage konventioneller Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Verabreichung, Genotoxizität oder Karzinogenität keine besondere Gefahr für den Menschen erkennen.

In Studien zur Reproduktionstoxikologie hatte Bisoprolol keine Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit oder andere allgemeine Fortpflanzungsmerkmale.

Wie andere Betablocker verursachte Bisoprolol in hohen Dosen maternale (verminderte Nahrungsaufnahme und vermindertes Körpergewicht) und embryonale/fetale Toxizität (erhöhtes Auftreten von Resorptionen, vermindertes Geburtsgewicht der Nachkommen, verzögerte körperliche Entwicklung), war aber nicht teratogen.

Ramipril

Die orale Verabreichung von Ramipril hat bei Nagetieren und Hunden keine akute Toxizität ergeben. Es wurden Studien mit chronischer oraler Verabreichung an Ratten, Hunden und Affen durchgeführt. Bei den 3 Tierarten wurden Anzeichen für Plasmaelektrolytverschiebungen und Veränderungen des Blutbildes festgestellt. Als Ausdruck der pharmakodynamischen Aktivität von Ramipril wurde bei Hunden und Affen ab einer Tagesdosis von 250 mg/kg/Tag eine ausgeprägte Vergrößerung des juxtaglomerulären Apparates festgestellt. Ratten, Hunde und Affen vertrugen Tagesdosen von 2 mg, 2,5 mg bzw. 8 mg/kg/Tag ohne schädliche Wirkungen. Irreversible Nierenschäden wurden bei sehr jungen Ratten beobachtet, die eine Einzeldosis Ramipril erhielten.

Reproduktionstoxikologische Untersuchungen bei Ratten, Kaninchen und Affen ergaben keine teratogenen Eigenschaften.

Die Fertilität war weder bei männlichen noch bei weiblichen Ratten beeinträchtigt.

Die Verabreichung von Ramipril bei weiblichen Ratten während der Fetalperiode und der Säugezeit führte bei den Nachkommen zu irreversiblen Nierenschäden (Erweiterung des Nierenbeckens) bei täglichen Dosen von 50 mg/kg Körpergewicht oder höher.

Umfangreiche Mutagenitätstests mit verschiedenen Testsystemen ergaben keinen Hinweis darauf, dass Ramipril mutagene oder genotoxische Eigenschaften besitzt.

Beurteilung der Risiken für die Umwelt

Ramiprolol enthält bekannte Wirkstoffe, Bisoprolol und Ramipril. Ramiprolol wird als direkter Ersatz für einzelne Dosen Bisoprolol

und Ramipril verschrieben, so dass es zu keiner Erhöhung der Umweltexposition kommen wird.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:

Lactose-Monohydrat
Poly(vinylalkohol)
Croscarmellose-Natrium (E 468)
Natriumstearylfumarat (Ph.Eur.)
Mikrokristalline Cellulose
Calciumhydrogenphosphat
Crospovidon (Typ A)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug AquaPolish P yellow:

Hypromellose (E 464)
Hyprolose (2910) (E 463)
Mittelkettige Triglyceride
Talkum (E 553b)
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172)

Kapselhülle:

Titandioxid (E 171)
Gelatine
Eisen(III)-oxid (E 172) – [bei Kapseln 10 mg/10 mg, 10 mg/5 mg, 5 mg/5 mg, 5 mg/2,5 mg]
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172) – [bei Kapseln 10 mg/5 mg, 5 mg/5 mg, 5 mg/2,5 mg, 2,5 mg/2,5 mg, 2,5 mg/1,25 mg]
Chinolingelb (E 104) – [bei Kapseln 5 mg/2,5 mg, 2,5 mg/2,5 mg, 2,5 mg/1,25 mg]

Drucktinte:

Schellack (E 904)
Eisen(II,III)-oxid (E 172)
Propylenglykol
Konzentrierte Ammoniaklösung
Kaliumhydroxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Kapseln 5 mg/2,5 mg, 2,5 mg/2,5 mg, 2,5 mg/1,25 mg
2 Jahre

Kapseln 10 mg/10 mg, 10 mg/5 mg, 5 mg/5 mg
30 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern
Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen aus BOPA/ALU/PVC-Laminat und Aluminiumfolie.
Die Blisterpackungen und eine Packungsbeilage sind in einer Faltschachtel verpackt.
Packungsgrößen: 10, 30, 60 oder 100 Kapseln.

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 beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8-10
13435 Berlin
Deutschland
Tel.: +49 30 71094-4200
Fax: +49 30 71094-4250

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Ramiprolol 2,5 mg/1,25 mg Hartkapseln: 7003375.00.00
Ramiprolol 2,5 mg/2,5 mg Hartkapseln: 7003376.00.00
Ramiprolol 5 mg/2,5 mg Hartkapseln: 7003377.00.00
Ramiprolol 5 mg/5 mg Hartkapseln: 7003378.00.00
Ramiprolol 10 mg/5 mg Hartkapseln: 7003379.00.00
Ramiprolol 10 mg/10 mg Hartkapseln: 7003380.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

24. Januar 2023

10. STAND DER INFORMATION

06/2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin