

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ramilinda® APONTIS® 5 mg/1,5 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung
 Ramilinda® APONTIS® 10 mg/1,5 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ramilinda APONTIS 5 mg/1,5 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung:
 Jede Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 5 mg Ramipril und 1,5 mg Indapamid.

Ramilinda APONTIS 10 mg/1,5 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung:
 Jede Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 10 mg Ramipril und 1,5 mg Indapamid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Lactose

Jede 5 mg/1,5 mg Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 182,95 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Jede 10 mg/1,5 mg Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 266,61 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Ramilinda APONTIS 5 mg/1,5 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung:
 Gelb bis gebrochen gelb gefärbte, filmbeschichtete, runde, bikonvexe Tabletten mit einem Durchmesser von 9 mm, mit der Prägung „5“ auf einer Seite.

Ramilinda APONTIS 10 mg/1,5 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung:
 Orange bis gebrochen orange gefärbte, filmbeschichtete, runde, bikonvexe Tabletten mit einem Durchmesser von 9 mm, mit der Prägung „10“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ramilinda APONTIS ist angezeigt zur Behandlung der essenziellen Hypertonie als Substitutionstherapie bei **erwachsenen** Patienten, deren Blutdruck mit Ramipril und Indapamid in derselben Dosierung, wie in dieser Kombination enthalten, aber als separate Arzneimittel, ausreichend kontrolliert ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Tagesdosis beträgt eine Tablette der jeweiligen Stärke.

Das Kombinationspräparat mit fixer Dosierung ist nicht zur Initialtherapie geeignet und darf nur bei Patienten angewendet werden, deren Anfangsdosis mit den Einzelwirkstoffen bereits eingestellt wurde. Die Dosierungen der jeweiligen Wirkstoffe sollten individuell entsprechend dem Patientenprofil und der Blutdruckkontrolle angepasst werden.

Falls eine Dosisanpassung erforderlich ist, sollte das Dosierungsschema zunächst individuell mit den Einzelwirkstoffen Ramipril und Indapamid eingestellt und kann anschließend auf Ramilinda APONTIS umgestellt werden.

Bei höheren Dosen wird die blutdrucksenkende Wirkung von Indapamid nicht verstärkt, jedoch der saluretische Effekt erhöht.

Nierenversagen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4):

Bei schwerem Nierenversagen (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) ist die Behandlung kontraindiziert.

Thiaziddiuretika und damit verwandte Arzneistoffe sind nur dann voll wirksam, wenn die Nierenfunktion normal oder nur geringfügig eingeschränkt ist.

Um die optimale Anfangs- und Erhaltungsdosis bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zu bestimmen, sollte eine individuelle Titration mit den Einzelkomponenten Ramipril und Indapamid erfolgen. Die Tagesdosis von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollte anhand der Kreatinin-Clearance bestimmt werden.

- Bei einer Kreatinin-Clearance ≥ 60 ml/min beträgt die Tageshöchstdosis von Ramilinda APONTIS 10 mg/1,5 mg.
 - Bei einer Kreatinin-Clearance zwischen 30–60 ml/min beträgt die Tageshöchstdosis von Ramilinda APONTIS 5 mg/1,5 mg.
- Die übliche ärztliche Nachsorge umfasst häufige Kontrollen von Kreatinin und Kalium. Die Nierenfunktion und der Kaliumspiegel im Serum sollten während der Behandlung mit Ramilinda APONTIS überwacht werden. Bei Verschlechterung der Nierenfunktion sollte Ramilinda APONTIS abgesetzt und durch die individuell entsprechend angepassten Einzelkomponenten ersetzt werden.

Ältere Patienten (siehe Abschnitt 4.4):

Vorsicht ist geboten, einschließlich häufigerer Blutdruckkontrollen, insbesondere bei der maximalen Dosis von Ramilinda APONTIS, 10 mg/1,5 mg, da insbesondere bei sehr alten und gebrechlichen Patienten ein erhöhtes Risiko für unerwünschte Wirkungen besteht. Bei älteren Patienten muss der Kreatininspiegel im Plasma in Abhängigkeit von Alter, Gewicht und Geschlecht umgerechnet werden.

Ältere Patienten können mit Ramilinda APONTIS behandelt werden, wenn die Nierenfunktion normal oder nur geringfügig eingeschränkt ist.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4):

Bei eingeschränkter Leberfunktion ist die Behandlung kontraindiziert, da die maximale Tagesdosis von Ramipril bei Patienten mit Leberfunktionsstörung 2,5 mg beträgt.

Kinder und Jugendliche:

Ramilinda APONTIS wird aufgrund fehlender Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit nicht für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen empfohlen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Eine Tablette alle 24 Stunden, vorzugsweise morgens, im Ganzen mit Wasser einnehmen, die Tablette nicht zerkauen. Da die Aufnahme von Ramipril und Indapamid durch

Nahrung nicht beeinflusst wird, kann Ramilinda APONTIS unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Ramipril, Indapamid, andere ACE-Hemmer (Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer), andere Sulfonamide oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Bezogen auf Ramipril

- Die gleichzeitige Anwendung von Ramilinda APONTIS mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion ($GFR < 60$ ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).
- Gleichzeitige Anwendung mit einer Sacubitril/Valsartan-Therapie. Ramilinda APONTIS darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis von Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5).
- Angioödem in der Vorgeschichte (hereditär, idiopathisch oder infolge eines früheren Angioödems unter ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten).
- Extrakorporale Behandlungen mit Kontakt des Blutes zu negativ geladenen Oberflächen (siehe Abschnitt 4.5).
- Bedeutende bilaterale Nierenarterienstenose oder Nierenarterienstenose bei einer funktionierenden Niere.
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).
- Hypotensive oder hämodynamisch instabile Zustände.

Bezogen auf Indapamid

- Schwere Niereninsuffizienz.
- Hepatische Enzephalopathie oder schwere Leberfunktionsstörung.
- Hypokaliämie.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Alle Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die einzelnen Wirkstoffe gelten auch für Ramilinda APONTIS.

Bezogen auf Ramipril

Schwangerschaft

Eine Behandlung mit ACE-Hemmern wie Ramipril oder Angiotensin-II-Antagonisten (AIIRAs) 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/AIIRAs ist zwingend erforderlich. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit ACE-Hemmern/AIIRAs unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Patienten mit besonderem Risiko für Hypertonie

- Patienten mit erhöhter Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
- Bei Patienten mit erhöhter Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems besteht das Risiko eines plötzlichen ausgepräg-

ten 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 Ein- oder Ausflussbehinderung des linken Ventrikels (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, die sich einem größeren chirurgischen Eingriff unterziehen 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.

- Vorübergehende oder persistierende Herzinsuffizienz nach Myokardinfarkt
- Patienten mit Risiko für kardiale oder zerebrale Ischämien im Falle einer akuten Hypotonie

Die Initialphase der Behandlung erfordert besondere ärztliche Überwachung.

- Ältere Patienten
Siehe Abschnitt 4.2.

Operationen

Es wird empfohlen, eine Behandlung mit ACE-Hemmern wie Ramipril, wenn möglich, einen Tag vor einer Operation abzusetzen.

Überwachung der Nierenfunktion

Die Nierenfunktion sollte vor und während der Behandlung überwacht und eine Dosisanpassung, insbesondere in den ersten Behandlungswochen, entsprechend vorgenommen werden. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist eine besonders sorgfältige Überwachung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2). Es besteht ein Risiko einer Verschlechterung der Nierenfunktion, insbesondere bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz oder nach einer Nierentransplantation.

Angioödem

Angioödem (z. B. Schwellung der Atemwege oder der Zunge mit oder ohne Atemnot) wurden bei Patienten beobachtet, die mit ACE-Hemmern einschließlich Ramipril behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8). Wenn ein Angioödem während der Behandlung auftritt, muss Ramilinda APONTIS sofort abgesetzt werden. Angioödem des Gesichts, der Extremitäten, der Lippen, der Zunge, der Glottis oder des Kehlkopfs können jederzeit während der Therapie mit ACE-Hemmern auftreten.

Es ist sofort eine Notfallbehandlung einzuleiten. Bei Angioödem, die durch ACE-Hemmer induziert sind, kann die Anwendung von Epinephrin/Adrenalin unwirksam sein. Der Patient ist mindestens 12 bis 24 Stunden zu beobachten und erst nach vollständigem Rückgang der Symptome zu entlassen.

Intestinale Angioödem wurden bei Patienten beobachtet, die mit ACE-Hemmern einschließlich Ramipril behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8). Diese Patienten litten unter Bauchschmerzen (mit oder ohne Übelkeit oder Erbrechen).

Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern mit Sacubitril/Valsartan ist aufgrund des erhöhten Risikos für Angioödem kontraindiziert. Die Behandlung mit Sacubitril/Valsartan darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Einnahme von Ramipril begonnen werden. Die Behandlung mit Ramilinda APONTIS darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Einnahme von Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

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 4.5). Bei Patienten, die bereits einen ACE-Hemmer einnehmen, ist Vorsicht geboten, wenn Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) oder Vildagliptin neu verordnet werden.

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

ACE-Hemmer können eine Hyperkaliämie verursachen, da sie die Freisetzung von Al-

dosteron hemmen. Dieser Effekt ist bei Patienten mit normaler Nierenfunktion in der Regel nicht relevant. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder in Zuständen wie Dehydratation, akuter kardialer Dekompensation, metabolischer Azidose und/oder bei Patienten über 70 Jahre, mit unkontrolliertem Diabetes mellitus, bei Einnahme von Kaliumpräparaten (einschließlich kaliumhaltiger Salzersatzstoffe), kaliumsparenden Diuretika, Trimethoprim oder Co-Trimoxazol (auch bekannt als Trimethoprim/Sulfamethoxazol) und insbesondere Aldosteronantagonisten oder Angiotensin-Rezeptor-Blockern kann jedoch eine Hyperkaliämie auftreten. Kaliumsparende Diuretika und Angiotensin-Rezeptor-Blocker sollten bei Patienten, die ACE-Hemmer erhalten, mit Vorsicht angewendet werden, und Kaliumspiegel im Serum sowie Nierenfunktion sollten überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Überwachung der Elektrolyte: Hyponatriämie

Das Syndrom der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH) und eine nachfolgende Hyponatriämie wurden bei einigen mit Ramipril behandelten Patienten beobachtet. Es wird empfohlen, die Natriumspiegel im Serum regelmäßig bei älteren Menschen und anderen Patienten mit Risiko für Hyponatriämie zu kontrollieren.

Neutropenie/Agranulozytose

Neutropenie/Agranulozytose sowie Thrombozytopenie und Anämie wurden selten beobachtet, auch eine Knochenmarksdepression wurde berichtet. Es wird empfohlen, das weiße Blutbild zu überwachen, um eine mögliche Leukopenie frühzeitig zu erkennen. 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 Angioödem als bei Patienten mit nicht schwarzer Hautfarbe.

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

Husten

Unter der Anwendung von ACE-Hemmern wurde über Husten berichtet. Typischerweise ist dieser Husten unproduktiv, anhaltend und verschwindet nach Absetzen der Behandlung. Ein durch ACE-Hemmer verursachter Husten sollte in der Differenzialdiagnose eines Hustens berücksichtigt werden.

Bezogen auf Indapamid

Leberfunktionsstörung

Bei Lebererkrankungen kann es unter der Behandlung mit Thiaziddiuretika und damit verwandten Substanzen, insbesondere wenn der Elektrolythaushalt gestört ist, zu einer hepatischen Enzephalopathie kommen. In diesem Fall ist die Diuretikatherapie sofort abzusetzen.

Photosensibilität:

Bei der Anwendung von Thiaziddiuretika und damit verwandten Substanzen sind Fälle von Lichtempfindlichkeitsreaktionen berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8). Wenn während der Behandlung Lichtempfindlichkeitsreaktionen auftreten, wird empfohlen, die Behandlung abzubrechen. Wird eine weitere Verabreichung des Diuretikums für notwendig erachtet, so wird empfohlen, die der Sonne oder künstlicher UVA-Strahlung ausgesetzten Hautareale zu schützen.

Wasser- und Elektrolythaushalt:

• Natriumplasmaspiegel:

Dieser ist vor Therapiebeginn sowie in regelmäßigen Abständen während der Behandlung zu kontrollieren. Da ein Abfall des Natriumplasmaspiegels zunächst asymptomatisch verlaufen kann, ist eine regelmäßige Kontrolle unverzichtbar; bei älteren Patienten und Patienten mit Leberzirrhose sind engmaschige Kontrollen durchzuführen (siehe Abschnitte 4.8 und 4.9). Grundsätzlich kann es unter jeder Diuretikatherapie zu einer Hyponatriämie mit bisweilen sehr ernsten Folgen kommen. Eine Hyponatriämie in Verbindung mit einer Hypovolämie kann für eine Dehydratation und orthostatische Hypotonie verantwortlich sein. Der damit einhergehende Verlust von Chloridionen kann sekundär zu einer kompensatorischen metabolischen Alkalose führen. Die Inzidenz und der Schweregrad hierfür sind jedoch gering.

• Kaliumplasmaspiegel:

Der Abfall des Kaliumplasmaspiegels bis hin zur Hypokaliämie stellt das Hauptrisiko einer Behandlung mit Thiaziddiuretika und damit verwandten Arzneistoffen dar. Hypokaliämie kann Erkrankungen der Muskeln verursachen. Es wurden Fälle von Rhabdomyolyse berichtet, hauptsächlich im Zusammenhang mit schwerer Hypokaliämie. Das Auftreten einer Hypokaliämie (Kaliumplasmaspiegel < 3,4 mmol/l) ist insbesondere bei Risikogruppen, d.h. bei älteren, unterernährten und/oder mehrfach medikamentös behandelten Patienten sowie bei Patienten mit Leberzirrhose und Ödem- bzw. Aszitesbildung, ferner bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und mit Herzinsuffizienz, zu vermeiden. Bei dieser Ausgangslage wird durch eine Hypokaliämie die Kardiotoxizität von Herzglykosiden sowie das Risiko von Herzrhythmusstörungen erhöht.

Ebenfalls zu den Risikopatienten zählen Personen mit einem langen QT-Intervall, und zwar unabhängig davon, ob dieses angeboren oder iatrogen erworben ist. Das Vorliegen einer Hypokaliämie sowie einer Bradykardie begünstigt dann das Auftreten schwerer Herzrhythmusstörungen, insbesondere der möglicherweise tödlich verlaufenden Torsade de pointes.

In allen oben genannten Fällen sind häufigere Kontrollen des Kaliumplasmaspiegels erforderlich, wobei die erste Kontrolle in der ersten Woche nach Therapiebeginn erfolgen sollte.

Eine Hypokaliämie muss korrigiert werden. Eine Hypokaliämie, die in Zusammenhang mit niedrigen Magnesiumkonzentrationen im Serum auftritt, kann therapierefraktär sein, sofern der Magnesiumspiegel im Serum nicht korrigiert wird.

• Magnesiumplasmaspiegel:

Es hat sich gezeigt, dass Thiazide und verwandte Diuretika, einschließlich Indapamid, die Ausscheidung von Magnesium über den Urin erhöhen, was zu einer Hypomagnesiämie führen kann (siehe Abschnitt 4.5 und 4.8).

• Kalziumplasmaspiegel:

Unter einer Behandlung mit Thiaziddiuretika und damit verwandten Arzneistoffen kann es zu einer verminderten Kalziumausscheidung im Urin sowie zu einem geringfügigen, vorübergehenden Anstieg des Kalziumplasmaspiegels kommen. Eine manifeste Hyperkalzämie kann auch aufgrund eines nicht erkannten Hyperparathyreoidismus entstanden sein.

Vor einer eventuellen Untersuchung der Nebenschilddrüsenfunktion ist die Therapie abzubrechen.

Blutzucker:

Die Überwachung des Blutzuckers ist bei Diabetikern wichtig, insbesondere bei gleichzeitiger Hypokaliämie.

Harnsäure:

Bei Patienten mit Hyperurikämie kann die Neigung zu Gichtanfällen erhöht sein.

Nierenfunktion und Diuretika:

Thiazid- und verwandte Diuretika sind nur bei normaler oder minimal eingeschränkter Nierenfunktion (Plasmakreatinin unter etwa 25 mg/l, d.h. 220 µmol/l bei Erwachsenen) voll wirksam. Bei älteren Patienten muss das Plasmakreatinin unter Berücksichtigung von Alter, Gewicht und Geschlecht umgerechnet werden.

Hypovolämie, hervorgerufen durch diuretikabedingten Wasser- und Natriumverlust zu Therapiebeginn, führt zu einer Verminderung der glomerulären Filtration. Dadurch kann es zu einem Anstieg des Harnstoff-Stickstoffs im Blut (BUN) und des Plasmakreatininspiegels kommen. Diese vorübergehende funktionelle Niereninsuffizienz bleibt bei Nierengesunden ohne Folgen, kann eine vorbestehende Niereninsuffizienz aber verschlechtern.

Leistungssportler:

Leistungssportler sind darauf aufmerksam zu machen, dass dieses Arzneimittel einen Wirkstoff enthält, der bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen kann.

Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie und sekundäres Winkelverschlussglaukom

Sulfonamide und Sulfonamid-Derivate können eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, transienter Myopie und zu einem akuten Winkelverschlussglaukom führen kann. Zu den Symptomen gehören akut ein-

setzende verminderte Sehschärfe oder Augenschmerzen, die typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Beginn der Medikation auftreten. Ein unbehandeltes akutes Winkelverschlussglaukom kann zu einem dauerhaften Sehverlust führen. Die primäre Behandlung besteht darin, die Medikamenteneinnahme so schnell wie möglich zu beenden. Wenn der unkontrollierte Augeninnendruck bestehen bleibt, sollten sofortige medizinische oder chirurgische Behandlungen in Betracht gezogen werden. Zu den Risikofaktoren für die Entwicklung eines akuten Winkelverschlussglaukoms kann eine Sulfonamid- oder Penicillinallergie in der Vorgeschichte gehören.

Hilfsstoffe

Lactose:

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

Natriumgehalt:

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Nicht empfohlene Kombinationen:

Wechselwirkungen, die sowohl Ramipril als auch Indapamid betreffen:

Lithium:

Die renale Ausscheidung von Lithium wird durch ACE-Hemmer und Diuretika vermindert, was zu einem Anstieg des Lithiumplasmaspiegels mit Symptomen einer Überdosierung führen kann – ähnlich wie bei einer kochsalzarmen Diät. Falls eine Behandlung mit der Kombination aus ACE-Hemmer und Diuretikum dennoch erforderlich ist, muss der Lithiumplasmaspiegel engmaschig überwacht und die Dosis entsprechend angepasst werden.

Bezogen auf Ramipril

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

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

Extrakorporale Behandlungen, bei denen es zu einem Kontakt zwischen Blut und negativ geladenen Oberflächen kommt, wie Hämo-

dialyse oder Hämofiltration mit bestimmten High-Flux-Membranen (z. B. Polyacrylnitrilmembranen) und LDL-Apherese mit Dextransulfat aufgrund eines erhöhten Risikos schwerer anaphylaktoider Reaktionen (siehe Abschnitt 4.3). Wenn eine solche Behandlung erforderlich ist, sollte die Verwendung einer anderen Dialysemembran oder eine andere Antihypertensiva-Klasse erwogen werden.

Kombinationen, die Vorsicht erfordern:

Wechselwirkungen, die sowohl Ramipril als auch Indapamid betreffen:

Antihypertensiva und andere Substanzen mit blutdrucksenkender Wirkung (z. B. Nitratre, trizyklische Antidepressiva, Neuroleptika, Anästhetika, akute Alkoholaufnahme, Baclofen, Alfuzosin, Doxazosin, Prazosin, Tamsulosin, Terazosin):

Es ist mit einer Verstärkung der hypotensiven Wirkung zu rechnen (siehe Abschnitt 4.2 zu Diuretika).

Allopurinol

Die gleichzeitige Gabe mit Indapamid kann die Inzidenz von Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Allopurinol erhöhen. Die Kombination mit Ramipril kann das Risiko hämatologischer Reaktionen steigern.

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) einschließlich selektiver COX-2-Hemmer und Acetylsalicylsäure:

Es ist mit einer Abschwächung der blutdrucksenkenden Wirkung von Ramipril und Indapamid zu rechnen. Darüber hinaus kann die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern oder Indapamid mit NSAR zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen, insbesondere bei dehydrierten Patienten (verminderte glomeruläre Filtration), sowie zu einer Erhöhung des Kaliumspiegels. Patienten sollten ausreichend hydriert werden, und die Nierenfunktion sollte zu Beginn der Behandlung überwacht werden.

Bezogen auf Ramipril

Kaliumsalze, Heparin, kaliumsparende Diuretika und andere Wirkstoffe, die das Serumkalium erhöhen (einschließlich Angiotensin-II-Antagonisten, Trimethoprim allein oder in einer festen Kombination mit Sulfamethoxazol, Tacrolimus, Ciclosporin): Hyperkaliämie kann auftreten, daher ist eine regelmäßige Kontrolle des Serumkaliums erforderlich.

Vasopressorisch wirkende Sympathomimetika und andere Substanzen (z. B. Isoprenalin, Dobutamin, Dopamin, Adrenalin), die die antihypertensive Wirkung von Ramipril abschwächen können: Blutdruckkontrollen werden empfohlen.

Immunsuppressiva, Kortikosteroide, Procaïnamid, Zytostatika und andere Substanzen, die das Blutbild verändern können: Erhöhtes Risiko für hämatologische Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4).

Antidiabetika einschließlich Insulin:

Es kann zu einer Hypoglykämie kommen. Eine regelmäßige Blutzuckerkontrolle wird empfohlen.

mTOR-Inhibitoren oder DPP-IV-Inhibitoren: Patienten, die gleichzeitig mit mTOR-Inhibitoren (z. B. Temsirolimus, Everolimus, Sirolimus) oder Vildagliptin behandelt werden,

haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko für Angioödem. Zu Beginn der Behandlung ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Nepriylsin (NEP)-Inhibitoren:

Ein erhöhtes Risiko für Angioödem wurde bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern mit einem NEP-Inhibitor wie Racecadotril berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Bezogen auf Indapamid

Arzneimittel mit dem Risiko, Torsade-de-pointes auszulösen:

- Klasse Ia Antiarrhythmika (Chinidin, Hydrochinidin, Disopyramid)
- Klasse III Antiarrhythmika (Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid)
- Bestimmte Antipsychotika: Phenothiazine (Chlorpromazin, Cyamemazin, Levomepromazin, Thioridazin, Trifluoperazin), Benzamide (Amisulprid, Sulpirid, Sultoprid, Tiaprid) Butyrophenone (Droperidol, Haloperidol)
- Sonstige Neuroleptika (z. B. Pimozid)
- Weitere Substanzen: Bepridil, Cisaprid, Diphemanil, Erythromycin i. v., Halofantrin, Mizolastin, Pentamidin, Sparfloxacin, Moxifloxacin, Vincamin i. v., Methadon, Astemizol, Terfenadin.

Erhöhtes Risiko ventrikulärer Arrhythmien, insbesondere Torsade de pointes (begünstigt durch Hypokaliämie).

Kontrolle auf Hypokaliämie und ggf. Korrektur bevor mit dieser Kombination begonnen wird. Klinische Kontrolle, Kontrolle der Plasmaelektrolyte und EKG-Überwachung. Es sollten bevorzugt Substanzen verwendet werden, die nicht den Nachteil haben, bei gleichzeitig vorhandener Hypokaliämie Torsade de pointes hervorzurufen.

ACE-Hemmer:

Risiko eines starken Blutdruckabfalls und/oder eines akuten Nierenversagens bei Therapiebeginn mit einem ACE-Hemmer bei Patienten mit bereits bestehendem Natriummangel (insbesondere bei Patienten mit Nierenarterienstenose).

Wenn bei Hypertonie eine vorangegangene Diuretikatherapie möglicherweise zu einer Natriumverarmung geführt hat, ist es notwendig,

- entweder das Diuretikum drei Tage vor Beginn der ACE-Hemmer-Therapie abzusetzen und dann ggf. zusätzlich ein kaliumausschwemmendes Diuretikum anzuwenden
- oder die ACE-Hemmer-Therapie mit niedriger Dosis zu beginnen und dann allmählich zu steigern.

Bei dekompensierter Herzinsuffizienz sollte mit einer sehr niedrigen ACE-Hemmer-Dosis begonnen werden, möglichst nachdem die Dosierung des gleichzeitig verabreichten kaliumausschwemmenden Diuretikums reduziert worden ist.

Auf jeden Fall ist die Nierenfunktion (Bestimmung des Plasmakreatinins) in den ersten Wochen einer ACE-Hemmer-Therapie zu kontrollieren.

Andere Substanzen, die eine Hypokaliämie verursachen können: Amphotericin B (i. v.), Gluko- und Mineralokortikoide (systemische Anwendung), Tetracosactid, stimulierende Laxanzien:

Erhöhtes Risiko einer Hypokaliämie (additiver Effekt).

Überwachung des Serumkaliums und gegebenenfalls Korrektur erforderlich. Besonders zu beachten bei gleichzeitiger Anwendung von Digitalispräparaten. Verwendung nicht-stimulierender Laxanzien wird empfohlen.

Digitalispräparate:

Hypokaliämie begünstigt die toxischen Wirkungen von Digitalis.

Eine Kontrolle des Kaliumplasmaspiegels und EKG-Überwachung wird empfohlen, ggf. sollte die Therapie angepasst werden.

Zu berücksichtigende Kombinationen:

Bezogen auf Indapamid

Kaliumsparende Diuretika (Amilorid, Spironolacton, Triamteren):

Auch wenn diese Kombination bei bestimmten Patienten sinnvoll ist, kann es zu Hypokaliämien oder Hyperkaliämien (insbesondere bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder Diabetes) kommen. Kontrolle des Kaliumplasmaspiegels und EKG, ggf. Anpassung der Therapie.

Metformin:

Erhöhtes Risiko einer durch Metformin induzierten Laktatazidose aufgrund der Möglichkeit einer funktionellen Niereninsuffizienz durch Diuretika, insbesondere Schleifendiuretika. Metformin ist daher nicht anzuwenden, wenn der Serumkreatininwert bei Männern > 15 mg/l (135 µmol/l) bzw. bei Frauen > 12 mg/l (110 µmol/l) beträgt.

Iodhaltige Kontrastmittel:

Bei durch Diuretika verursachter Dehydratation besteht ein erhöhtes Risiko eines akuten Nierenversagens, wenn jodhaltige Kontrastmittel (insbesondere in hohen Dosen) verwendet werden.

Rehydratation vor der Verabreichung des jodhaltigen Kontrastmittels.

Kalzium (Salze):

Risiko einer Hyperkalzämie durch verminderte renale Kalziumausscheidung.

Ciclosporin, Tacrolimus:

Risiko eines erhöhten Serumkreatinins ohne Änderung der zirkulierenden Ciclosporinspiegel, auch bei normalem Wasser- und Natriumhaushalt.

Kortikosteroide, Tetracosactid (systemische Anwendung):

Abschwächung der blutdrucksenkenden Wirkung (aufgrund von Wasser-/Natriumretention durch Kortikosteroide).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bezogen auf Ramipril

Ramipril wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4) und ist im zweiten und dritten Trimester 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 Abschnitte 4.3 und 4.4).

Bezogen auf Indapamid

Für die Anwendung von Indapamid bei Schwangeren liegen keine oder nur begrenzte Daten vor (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge). Eine längere Exposition gegenüber Thiaziden im dritten Trimester kann das maternale Plasmavolumen sowie die uteroplazentare Durchblutung verringern, was zu fetoplazentarer Ischämie und Wachstumsverzögerung führen kann.

Stillzeit:

Bezogen auf Ramipril

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

wird Ramilnda APONTIS 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.

Bezogen auf Indapamid

Für Indapamid und seine Metaboliten liegen keine ausreichenden Daten zur Ausscheidung in die Muttermilch vor. Es kann zu Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Sulfonamid-Derivaten sowie zu Hypokaliämie kommen. Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

Indapamid ist eng mit Thiazid-Diuretika verwandt, die während der Stillzeit mit einer Verminderung oder sogar Unterdrückung der Milchproduktion in Zusammenhang gebracht wurden.

Die Anwendung von Indapamid wird während der Stillzeit nicht empfohlen.

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

Weder die beiden Wirkstoffe noch Ramilnda APONTIS beeinträchtigen die Reaktionsfähigkeit. Jedoch können bei einigen Patienten individuelle Reaktionen infolge von Blutdruckabfall auftreten, insbesondere zu Beginn der Behandlung oder bei Kombination mit einem weiteren blutdrucksenkenden Arzneimittel.

Infolgedessen kann die Fähigkeit zum Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein.

4.8 Nebenwirkungen

Das Sicherheitsprofil von Ramipril umfasst unter anderem trockenen Reizhusten und Reaktionen aufgrund von Hypotonie. Schwerwiegende Nebenwirkungen beinhalten Schlaganfall, Myokardinfarkt, Angioödem, Hyperkaliämie, Nieren- oder Leberfunktionsstörungen, Pankreatitis, schwere Hautreaktionen und Neutropenie/Agranulozytose.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Hypokaliämie und Überempfindlichkeitsreaktionen, insbesondere dermatologischer Art, bei Patienten mit Neigung zu allergischen oder asthmatischen Reaktionen sowie makulopapulöse Exantheme.

Die Mehrzahl der klinisch und laborchemisch relevanten Nebenwirkungen ist dosisabhängig. Ramilnda APONTIS kann die folgenden Nebenwirkungen verursachen. Diese sind nach Häufigkeit geordnet:

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

Siehe Tabelle

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Symptome einer Überdosierung von Ramilnda APONTIS können eine ausgeprägte periphere Vasodilatation (mit ausgeprägter Hypotonie, Schock), Wasser-/Elektrolytstörungen (Hyponatriämie, Hypokaliämie), Bradykardie, Elektrolytverschiebungen und Nierenversagen umfassen. Bei einer Intoxikation mit Indapamid sind folgende Symptome möglich: Übelkeit, Erbrechen, Krämpfe, Schwindelgefühl, Schläfrigkeit, Verwirrtheit, Polyurie oder Oligurie bis hin zur Anurie (bedingt durch Hypovolämie).

Systemorganklasse	Häufigkeit	Ramipril	Indapamid
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich	Eosinophilie	
	Selten	Verminderte Anzahl weißer Blutkörperchen (einschließlich Neutropenie oder Agranulozytose), Verminderung von Erythrozyten, Hämoglobin oder Thrombozyten	
	Sehr selten		Agranulozytose, aplastische Anämie, hämolytische Anämie, Leuko- und Thrombozytopenie
	Nicht bekannt	Knochenmarkdepression, Panzytopenie, hämolytische Anämie	
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt	Anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen, Erhöhung antinukleärer Antikörper	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Anstieg des Serumkaliums	Hypokaliämie
	Gelegentlich	Anorexie, Appetitlosigkeit	Hyponatriämie
	Selten		Hypochlorämie, Hypomagnesiämie
	Sehr selten		Hyperkalzämie
	Nicht bekannt	Abfall des Serumnatriums	
Endokrine Erkrankungen	Nicht bekannt	Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH)	

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 6

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse	Häufigkeit	Ramipril	Indapamid
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Depressive Verstimmung, Angst, Nervosität, Unruhe, Schlafstörungen einschließlich Somnolenz	
	Selten	Verwirrheitszustand	
	Nicht bekannt	Aufmerksamkeitsstörung	
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen, Schwindel	
	Gelegentlich	Vertigo, Parästhesien, Geschmacksverlust (Ageusie), Geschmacksstörungen (Dysgeusie)	
	Selten	Tremor, Gleichgewichtsstörungen	Vertigo, Ermüdung, Kopfschmerzen, Parästhesien
	Nicht bekannt	Zerebrale Ischämie einschließlich ischämischem Schlaganfall und transitorisch ischämischer Attacke, beeinträchtigte psychomotorische Fähigkeiten, Gefühl des Brennens, Geruchsstörungen	Synkope
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Sehstörungen einschließlich verschwommenem Sehen	
	Selten	Konjunktivitis	
	Nicht bekannt		Myopie, verschwommenes Sehen, Sehstörungen, akutes Winkelverschlussglaukom, choroidaler Erguss
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Selten	Hörstörungen, Tinnitus	
Herzerkrankungen	Gelegentlich	Myokardischämie einschließlich Angina pectoris oder Myokardinfarkt, Tachykardie, Arrhythmie, Palpitationen, periphere Ödeme	
	Sehr selten		Arrhythmien
	Nicht bekannt		Torsade de pointes (potenziell tödlich verlaufend, siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hypotonie, orthostatischer Blutdruckabfall, Synkope	
	Gelegentlich	Flush	
	Selten	Gefäßstenose, Hypoperfusion, Vaskulitis	
	Sehr selten		Hypotonie
	Nicht bekannt	Raynaud-Syndrom	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Trockener Reizhusten, Bronchitis, Sinusitis, Dyspnoe	
	Gelegentlich	Bronchospasmus einschließlich verschlimmertem Asthma, Schwellungen der Nasenschleimhaut	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Entzündungen des Gastrointestinaltrakts, Verdauungsstörungen, Bauchschmerzen, Dyspepsie, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen	
	Gelegentlich	Pankreatitis (in Ausnahmefällen mit Todesfolge), erhöhte Pankreasenzyme, Angioödem des Dünndarms, Schmerzen im Oberbauch einschließlich Gastritis, Verstopfung, Mundtrockenheit	Erbrechen
	Selten	Glossitis	Übelkeit, Verstopfung, Mundtrockenheit
	Sehr selten		Pankreatitis
	Nicht bekannt	Aphthöse Stomatitis	
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Erhöhung von Leberenzymen und/oder konjugiertem Bilirubin	
	Selten	Cholestatischer Ikterus, Leberzellschäden	
	Sehr selten		Leberfunktionsstörung
	Nicht bekannt	Akutes Leberversagen, cholestatische oder zytolytische Hepatitis (tödlicher Verlauf sehr selten)	Mögliches Auftreten einer hepatischen Enzephalopathie bei Leberinsuffizienz (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4), Hepatitis

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 7

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse	Häufigkeit	Ramipril	Indapamid
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Hautausschlag, insbesondere makulopapulös	Überempfindlichkeitsreaktionen, makulopapulöse Hautausschläge
	Gelegentlich	Angioödem; in sehr seltenen Fällen kann eine durch Angioödem verursachte Atemwegsverlegung tödlich verlaufen; Pruritus, Hyperhidrose	Purpura
	Selten	Exfoliative Dermatitis, Urtikaria, Onycholyse	
	Sehr selten	Photosensibilisierungsreaktion	Angioödem, Urtikaria, toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom
	Nicht bekannt	Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, Pemphigus, verschlimmerte Psoriasis, psoriasiforme Dermatitis, pemphigoides oder lichenoides Exanthem oder Enanthem, Alopezie	Mögliche Verschlechterung eines bestehenden akuten disseminierten Lupus erythematodes, Photosensibilisierungsreaktionen (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes	Häufig	Muskelkrämpfe, Myalgie	
	Gelegentlich	Arthralgie	
	Nicht bekannt		Muskelkrämpfe, Muskelschwäche, Myalgie, Rhabdomyolyse
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Nierenfunktionsstörung einschließlich akutes Nierenversagen, vermehrte Urinausscheidung, Verschlechterung einer bereits bestehenden Proteinurie, erhöhter Harnstoffspiegel im Blut, erhöhter Kreatininspiegel im Blut	
	Sehr selten		Niereninsuffizienz
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich	Vorübergehende erektile Impotenz, Libido-verlust	Erektile Dysfunktion
	Nicht bekannt	Gynäkomastie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Brustschmerzen, Müdigkeit	
	Gelegentlich	Fieber	
	Selten	Asthenie	
Untersuchungen	Nicht bekannt		Verlängertes QT-Intervall im EKG (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5), erhöhter Blutzuckerspiegel (siehe Abschnitt 4.4), erhöhter Harnsäurespiegel im Blut (siehe Abschnitt 4.4), erhöhte Leberenzymwerte

Behandlung

Der Patient muss engmaschig überwacht werden. Die Therapie ist symptomatisch und unterstützend. Zu hilfreichen Maßnahmen gehören eine primäre Detoxifikation (Magenspülung, Gabe eines Adsorptionsmittels) und Maßnahmen zur Wiederherstellung des hämodynamischen Gleichgewichts, wie die Gabe von α 1-adrenergen Agonisten oder Angiotensin II (Angiotensinamid) sowie Korrektur des Wasser- und Elektrolythaushalts in einem spezialisierten Zentrum.

Ramipilat, der aktive Metabolit von Ramipril, ist kaum dialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ramipril und Diuretika, ATC-Code: C09BA05

Wirkmechanismus

Bezogen auf Ramipril

Ramipilat, der aktive Metabolit des Prodrugs Ramipril, hemmt das Enzym Dipeptidylcarboxypeptidase I (auch als Angiotensin Converting Enzyme oder Kininase II bekannt). Dieses Enzym katalysiert in Plasma und Gewebe die Umwandlung von Angiotensin I

in die vasokonstriktorisch wirkende Substanz Angiotensin II und den Abbau des Vasodilators 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 Ramipilat 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.

Bezogen auf Indapamid

Indapamid ist ein Sulfonamidderivat mit Indolring und pharmakologisch mit den Thiaziddiuretika verwandt. Der Wirkmechanismus besteht in der Hemmung der Natriumrückresorption im proximalen Teil des distalen Nierentubulus. Indapamid führt zu einer vermehrten Natrium- und Chlorausscheidung und in geringerem Umfang auch zu einer vermehrten Kalium- und Magnesiumausscheidung im Urin. Dadurch verstärkt es die Diurese und wirkt blutdrucksenkend.

Pharmakodynamische Wirkungen

Bezogen auf Ramipril

Antihypertensive Eigenschaften:

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

Bei den meisten Patienten zeigt sich der Beginn der antihypertensiven Wirkung einer Einzeldosis ca. 1 bis 2 Stunden nach oraler Gabe. Die maximale Wirkung einer Einzeldosis wird gewöhnlich 3 bis 6 Stunden nach oraler Gabe erreicht. Die blutdrucksenkende Wirkung einer Einzeldosis hält normalerweise 24 Stunden an.

Die maximale blutdrucksenkende Wirkung einer kontinuierlichen Behandlung mit Ramipril wird in der Regel nach 3 bis 4 Wochen erreicht. Es wurde belegt, dass die antihypertensive Wirkung über eine 2-jährige Langzeittherapie erhalten bleibt.

Plötzliches Absetzen von Ramipril führt zu keinem schnellen, übermäßigen Blutdruckanstieg (Rebound).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

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

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

Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität, während ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde. Aufgrund vergleichbarer pharmakodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten übertragbar.

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

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

Bezogen auf Indapamid

In klinischen Studien der Phase II und III erwies sich Indapamid als Monotherapie über 24 Stunden als blutdrucksenkend wirksam, wobei die antihypertensive Wirkung bereits mit Dosierungen erzielt wurde, bei denen die diuretischen Eigenschaften nur schwach ausgeprägt waren.

Die blutdrucksenkende Wirkung von Indapamid steht mit einer Verbesserung der arteriellen Compliance und einer Verminderung des peripheren Gesamtwiderstands und des arteriellen Widerstands in Zusammenhang. Indapamid reduziert die linksventrikuläre Hypertrophie.

Bei Thiaziddiuretika und damit verwandten Substanzen wird bei einer bestimmten Dosis ein Plateau der blutdrucksenkenden Wirkung erreicht, während die Nebenwirkungen mit steigender Dosierung weiter zunehmen.

Daher sollte bei fehlender Wirksamkeit eine Dosiserhöhung unterbleiben.

Darüber hinaus wurde bei Hypertonikern kurz-, mittel- und langfristig nachgewiesen, dass Indapamid

- fettstoffwechselneutral ist (kein Einfluss auf Triglyzeride, LDL-Cholesterin und HDL-Cholesterin),
- kohlenhydratstoffwechselneutral ist, auch bei Hypertonikern mit gleichzeitig bestehendem Diabetes mellitus.

Pädiatrische Population

Die Sicherheit und Wirksamkeit von RamiInda APONTIS bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 4.2).

Bezogen auf Ramipril

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 Dosisesskalationsstudie 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

Bezogen auf Ramipril

Resorption

Ramipril wird nach oraler Anwendung schnell aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert: Maximale Ramipril-Plasmakonzentrationen werden innerhalb von 1 Stunde erzielt. Unter Berücksichtigung der Recovery im Urin beträgt die Resorption mindestens 56 % und wird durch die Gegenwart von Nahrungsmitteln im Magen-Darm-Trakt nicht wesentlich beeinflusst. Die Bioverfügbarkeit des aktiven Metaboliten Ramiprilat nach oraler Gabe von 2,5 und 5 mg Ramipril beträgt etwa 45 %. Die maximalen Plasmakonzentrationen des einzigen aktiven Metaboliten von Ramipril, Ramiprilat, werden innerhalb von 2 bis 4 Stunden nach der Einnahme von Ramipril erreicht. Steady-State-Plasmakonzentrationen von Ramiprilat werden nach einmal täglicher Einnahme üblicher Ramipril-Dosen nach etwa 4 Behandlungstagen erreicht.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Ramipril beträgt etwa 73 %, die von Ramiprilat etwa 56 %.

Biotransformation

Ramipril wird nahezu vollständig zu Ramiprilat sowie zu den Diketopiperazin-Estern, Diketopiperazin-Säuren und den Glucuroniden von Ramipril und Ramiprilat metabolisiert.

Elimination

Die Ausscheidung der Metaboliten erfolgt überwiegend renal.

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

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

Besondere Patientengruppen

Patienten mit Niereninsuffizienz (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 Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.2)

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist die Umwandlung von Ramipril zu Ramiprilat verzögert, was auf eine verminderte Aktivität hepatischer Esterasen zurückzuführen ist, und die Plasmakonzentrationen von Ramipril sind bei diesen Patienten erhöht. Die Spitzenkonzentrationen von Ramiprilat unterscheiden sich bei diesen Patienten jedoch nicht von denen bei Personen mit normaler Leberfunktion.

Stillzeit

Eine einzelne orale Dosis Ramipril führte zu nicht nachweisbaren Mengen von Ramipril und seinem Metaboliten in der Muttermilch. Die Wirkung mehrfacher Dosen ist jedoch nicht bekannt.

Pädiatrische Population

RamiInda APONTIS wird bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

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.

Bezogen auf Indapamid

1,5 mg Indapamid wird in einer Retardformulierung auf Matrixbasis bereitgestellt, bei der der Wirkstoff in einer Trägerstruktur eingebettet ist, die eine verzögerte Freisetzung ermöglicht.

Resorption:

Der freigesetzte Anteil von Indapamid wird rasch und vollständig im Magen-Darm-Trakt resorbiert.

Nahrungsaufnahme beschleunigt geringfügig die Resorption, beeinflusst jedoch nicht die resorbierte Wirkstoffmenge.

Die maximale Serumkonzentration nach einer Einzeldosis wird etwa 12 Stunden nach der Einnahme erreicht; wiederholte Einnahme verringert die Schwankung der Serumkonzentrationen zwischen zwei Dosen. Es besteht eine intraindividuelle Variabilität.

Verteilung:

Die Plasmaproteinbindung von Indapamid beträgt 79 %.

Die Eliminationshalbwertszeit im Plasma liegt zwischen 14 und 24 Stunden (im Mittel 18 Stunden).

Der Steady-State wird nach 7 Tagen erreicht. Auch bei wiederholter Verabreichung kommt es nicht zur Kumulation.

Metabolismus:

Die Elimination erfolgt hauptsächlich über den Urin (70 % der Dosis) und über den Stuhl (22 %) in Form inaktiver Metaboliten.

Nierenfunktionsstörung:

Die pharmakokinetischen Parameter bleiben bei Patienten mit Niereninsuffizienz unverändert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bezogen auf Ramipril

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.

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. Irreversible Nierenschäden wurden bei sehr jungen Ratten nach einer Einzeldosis Ramipril beobachtet.

Bezogen auf Indapamid

Die höchsten *p. o.* verabreichten Dosen (40- bis 8000fache therapeutische Dosis) zeigten in verschiedenen Tiermodellen eine Exazerbation der diuretischen Eigenschaften von Indapamid. Die Hauptvergiftungssymptome in den akuten Toxizitätsstudien nach intravenöser und intraperitonealer Verabreichung von Indapamid waren auf die pharmakologische Wirkung von Indapamid zurückzuführen, z. B. Bradypnoe und periphere Vasodilatation.

Indapamid zeigte in Untersuchungen keine mutagenen und kanzerogenen Eigenschaften.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Schicht mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Lactose-Monohydrat
Povidon K30
Hypromellose 2208, 4000 mPa.s
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Schicht mit sofortiger Wirkstofffreisetzung

Lactose-Monohydrat
Croscarmellose-Natrium
Poly(vinylalkohol)
Natriumstearyl fumarat (Ph. Eur.)

Filmüberzug der 5 mg/1,5 mg Tablette (Opadry TF 269F220004 gelb):

Poly(vinylalkohol)
Calciumcarbonat
Macrogol 4000
Talkum
Eisen(III)-hydroxid-oxid-Hydrat (E 172)

Filmüberzug der 10 mg/1,5 mg Tablette (Opadry TF 269F230011 orange):

Poly(vinylalkohol)
Calciumcarbonat
Macrogol 4000
Talkum
Eisen(III)-hydroxid-oxid-Hydrat (E 172)
Eisen(III)-oxid (E 172)

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

Blisterpackungen aus PA/Aluminium/PVC / Aluminiumfolie

Packungsgrößen mit 30, 60, 100 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

APONTIS PHARMA Deutschland GmbH & Co. KG

Rolf-Schwarz-Schütte-Platz 1

40789 Monheim am Rhein

Deutschland

Telefon: 02173/8955-4949

Telefax: 02173/8955-4941

8. ZULASSUNGNUMMERN

Ramilnda APONTIS 5 mg/1,5 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung: 7019132.00.00

Ramilnda APONTIS 10 mg/1,5 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung: 7019133.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassung: 29 Juni 2026

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

