

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Arelix ACE
5 mg/6 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 5 mg Ramipril und 6 mg Piretanid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.
Gelblich weiße, längliche Tabletten mit beidseitiger Bruchrinne.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Essenzielle Hypertonie. Arelix ACE ist indiziert bei Patienten, deren Blutdruck mit Ramipril allein nicht ausreichend gesenkt werden konnte.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Grundsätzlich sollte die Behandlung des Bluthochdrucks mit einem Einzelwirkstoff in niedriger Dosierung einschleichend begonnen werden.

Die Gabe der fixen Kombination Arelix ACE wird erst nach vorangegangener individueller Doseinstellung (Dosistitration) mit den Einzelsubstanzen (d. h. Ramipril und Piretanid) empfohlen. Wenn klinisch vertretbar, kann eine direkte Umstellung von der Monotherapie auf die fixe Kombination in Erwägung gezogen werden.

Hinweis:

Da es bei der Umstellung von der Monotherapie auf die Kombination Arelix ACE und bei Erhöhung der Dosierung von Ramipril bzw. Piretanid – insbesondere bei Patienten mit Salz- und/oder Flüssigkeitsmangel (z. B. Erbrechen/Diarrhö, Diuretikavorbehandlung), Herzinsuffizienz oder schwerer Hypertonie – zu einem übermäßigen Blutdruckabfall kommen kann, sind diese Patienten mindestens 8 Stunden ärztlich zu überwachen.

Dosierung

In der Regel wird die fixe Kombination Arelix ACE nach vorangegangener Therapie mit der freien Kombination aus Ramipril und Piretanid angewendet, wenn die Erhaltungsdosen der Einzelwirkstoffe denen der fixen Kombination entsprechen und damit eine Normalisierung des Blutdrucks bewirkt werden konnte. In den meisten Fällen beträgt die Dosierung 1 Tablette Arelix ACE (5 mg Ramipril und 6 mg Piretanid) täglich. Die tägliche Maximaldosis von 2 Tabletten Arelix ACE (10 mg Ramipril und 12 mg Piretanid) sollte nicht überschritten werden.

Bei Patienten, die mit einem Diuretikum vorbehandelt sind und bisher noch keinen ACE-Hemmer erhalten haben, ist zu erwägen, dieses wenigstens 2 bis 3 Tage vor Beginn der Behandlung mit Arelix ACE abzusetzen oder zumindest in der Dosis zu verringern.

Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min) und älteren Patienten:

Die Doseinstellung ist besonders sorgfältig vorzunehmen (Titration der Einzelkomponenten). Die Erhaltungsdosis beträgt ½ Tablette Arelix ACE, die Maximaldosis 1 Tablette Arelix ACE täglich.

Kinder und Jugendliche:

Da für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen, darf Arelix ACE bei dieser Patientengruppe nicht eingesetzt werden.

Art der Anwendung

Arelix ACE Tabletten sind unzerkaut und mit ausreichend Flüssigkeit (etwa ½ Glas Wasser) vor, während oder nach einer Mahlzeit einzunehmen. Grundsätzlich wird empfohlen, die verordnete Tagesmenge morgens auf einmal einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Arelix ACE darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen Ramipril, einen anderen ACE-Hemmer, Piretanid sowie Sulfonamide (mögliche Kreuzreaktionen beachten) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- anamnestisch bekanntem Angioödem (z. B. infolge einer früheren ACE-Hemmer-Therapie),
- schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatininkonzentration im Blut über 1,8 mg/dl; Kreatinin-Clearance geringer als 30 ml/min),
- Nierenarterienstenose (beidseitig bzw. einseitig bei Einzelniere),
- Zustand nach Nierentransplantation,
- hämodynamisch relevanter Aorten- oder Mitralklappenstenose bzw. hypertropher Kardiomyopathie,
- primärem Hyperaldosteronismus,
- schweren Leberfunktionsstörungen (Präcoma/Coma hepaticum) oder primärer Lebererkrankung,
- klinisch relevanten Elektrolytstörungen, die sich durch Behandlung mit Arelix ACE verschlechtern können (z. B. Hyponatriämie, Hypokaliämie),
- Hypovolämie oder Dehydratation,
- hypotensiven oder hämodynamisch instabilen Patienten,
- Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6),
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

Da keine ausreichenden Therapieerfahrungen vorliegen, darf Arelix ACE nicht angewendet werden bei:

- Nephropathie, die mit Steroiden, nicht steroidalen Antiphlogistika, Immunmodulatoren und/oder zytotoxischen Substanzen behandelt wird,
- Dialysepatienten,
- dekompensierter Herzinsuffizienz,
- Kindern.

Die gleichzeitige Anwendung von Arelix ACE mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder einge-

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

Die gleichzeitige Anwendung von Arelix ACE oder anderen ACE-Hemmern und extrakorporalen Therapieverfahren, die zum Kontakt von Blut mit negativ geladenen Oberflächen führen, ist zu vermeiden, da schwere anaphylaktoide Reaktionen bis hin zum lebensbedrohlichen Schock auftreten können (siehe folgende Beispiele).

So darf während der Therapie mit Arelix ACE keine Dialyse oder Hämofiltration mit Poly(acrylonitril, natrium-2-methylallylsulfonat)-high-flux-Membranen (z. B. „AN 69“) und keine LDL-(Low-density-Lipoprotein-)Apherese mit Dextransulfat erfolgen.

Im Falle einer notfallmäßigen Dialyse oder Hämofiltration oder der Notwendigkeit einer LDL-Apherese muss deshalb eine andere Dialysemembran verwendet werden und die Patienten sollten auf eine Behandlung mit einem Antihypertensivum umgestellt werden, das nicht zur Gruppe der ACE-Hemmer gehört (siehe Abschnitt 4.5).

Während einer Desensibilisierungstherapie gegen Insektengifte (z. B. von Bienen oder Wespen) und gleichzeitiger Anwendung eines ACE-Hemmers können z. T. lebensbedrohliche Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Blutdruckabfall, Atemnot, Erbrechen, allergische Hautreaktionen) auftreten. Überempfindlichkeitsreaktionen können auch nach Insektenstichen (wie Bienen- oder Wespenstich) vorkommen.

Falls eine Desensibilisierungstherapie gegen Insektengifte notwendig ist, ist Arelix ACE vorübergehend durch andere Arzneimittel gegen Hypertonie – keinen ACE-Hemmer – zu ersetzen (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Behandlung mit Arelix ACE erfordert regelmäßige ärztliche Überwachung.

Angioödem – Kopf, Hals oder Extremitäten

Wenn ein Angioödem während der Behandlung auftritt, muss Arelix ACE sofort abgesetzt werden. Angioödem des Gesichts, der Extremitäten, der Lippen, der Zunge, der Glottis oder des Kehlkopfs wurden während der Therapie mit ACE-Hemmern beobachtet. Die Notfallbehandlung lebensbedrohlicher Angioödeme beinhaltet die sofortige Gabe von Epinephrin (subkutan oder langsam intravenös injiziert) unter EKG-Kontrolle und Blutdrucküberwachung. Der Patient sollte hospitalisiert, über mindestens 12 bis 24 Stunden überwacht und erst nach vollständigem Abklingen der Symptome entlassen werden.

Intestinales Angioödem

Intestinale Angioödeme wurden unter Behandlung mit ACE-Hemmern beobachtet. Die Patienten hatten abdominale Schmerzen (mit oder ohne Übelkeit und Erbrechen); in einigen Fällen traten auch Angioödeme des Gesichts auf. Die Symptome des intestinalen Angioödems verschwanden, nachdem der ACE-Hemmer abgesetzt wurde.

Das Risiko für das Auftreten von Angioödem kann bei Patienten, die gleichzeitig mit mTOR-(mammalian target of rapamycin-)Inhibitoren (z. B. Temsirolimus, Everolimus, Sirolimus) oder Vildagliptin behandelt werden, erhöht sein.

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.

Patienten mit überstimuliertem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

Bei der Behandlung von Patienten mit überstimuliertem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System ist besondere Vorsicht geboten. Es besteht das Risiko, dass ein plötzlicher ausgeprägter Blutdruckabfall und eine Verschlechterung der Nierenfunktion aufgrund der ACE-Hemmung auftreten. Wenn Arelix ACE in solchen Fällen zum ersten Mal oder erstmals in höherer Dosierung angewendet wird, ist der Blutdruck so lange sorgfältig zu kontrollieren, bis keine weitere akute Blutdrucksenkung mehr zu erwarten ist (siehe Abschnitt 4.2).

Eine erhöhte Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems ist beispielsweise zu erwarten bei:

- Patienten mit schwerer und maligner Hypertonie. Zu Behandlungsbeginn ist eine enge ärztliche Überwachung erforderlich.
- Patienten mit gleichzeitig bestehender Herzinsuffizienz. Bei schwerer Herzinsuffizienz ist zu Behandlungsbeginn eine enge ärztliche Überwachung erforderlich.
- mit Diuretika vorbehandelten Patienten. Wenn das Diuretikum nicht abgesetzt oder in seiner Dosis reduziert werden kann, ist zu Behandlungsbeginn eine enge ärztliche Überwachung erforderlich.
- Patienten mit Salz- oder Flüssigkeitsmangel oder bei Patienten, bei denen sich diese wegen unzureichender Flüssigkeits- oder Salzaufnahme entwickeln könnten, z. B. bei Durchfall, Erbrechen oder übermäßigem Schwitzen und unzureichendem Salz- und Flüssigkeitsersatz.
- Patienten mit linksventrikulärer Ein- oder Ausflussbehinderung (z. B. Aorten- oder Mitralklappenstenose, hypertrophe Kardiomyopathie).
- Patienten mit einer hämodynamisch relevanten Nierenarterienstenose. Das Absetzen einer bestehenden Diuretika-therapie kann erforderlich sein.

Patienten mit einem besonderen Risiko für eine starke Blutdrucksenkung

Bei Patienten, die durch einen unerwünschten starken Blutdruckabfall besonders gefährdet würden (z. B. Patienten mit hämodynamisch relevanten Stenosen der Koronargefäße oder der hirnversorgenden Gefäße), erfordert die Initialphase der Behandlung eine enge ärztliche Überwachung.

Ältere Patienten

Manche älteren Patienten (über 65 Jahre) könnten besonders stark auf ACE-Hemmer reagieren.

Zu Beginn der Behandlung wird eine Überprüfung der Nierenfunktion empfohlen.

Überwachung der Nierenfunktion

Vor Anwendung von Arelix ACE muss die Nierenfunktion überprüft worden sein. Es wird empfohlen, die Nierenfunktion besonders in den ersten Wochen der Behandlung zu überwachen. Dies gilt insbesondere für:

- Patienten mit Herzinsuffizienz,
- Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion,
- Patienten mit renovaskulärer Erkrankung einschließlich einseitiger Nierenarterienstenose (in diesem Fall kann bereits ein geringer Serumkreatininanstieg Hinweis auf den Ausfall der betroffenen Niere sein).

Ein Salz-/Flüssigkeitsmangel (z. B. durch kochsalzarme Diät, Erbrechen, Durchfall oder Vorbehandlung mit Diuretika) muss vor Beginn der Therapie ausgeglichen werden.

Kontrolle der Blutwerte

Während der Therapie mit Arelix ACE sollten die Serumelektrolyte (insbesondere Kalium, Natrium, Kalzium), die Harnsäure, das Serumkreatinin sowie der Blutzucker regelmäßig kontrolliert werden. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind häufigere Kontrollen der Serumkaliumkonzentration erforderlich.

Hämatologische Kontrolle

Es wird empfohlen, die Leukozytenzahl zu kontrollieren, um eine mögliche Leukopenie zu erkennen. Eine engere Überwachung ist in der Initialphase der Behandlung ratsam und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder Kollagenerkrankungen (z. B. Lupus erythematodes oder Sklerodermie) oder bei Patienten, die mit anderen Arzneimitteln behandelt werden, die das Blutbild verändern können (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Sollten im Verlauf der Therapie mit Arelix ACE Symptome wie Fieber, Lymphknotenschwellungen und/oder Halsentzündungen bzw. eine erhöhte Blutungsneigung (z. B. schwer stillbares Zahnfleischbluten) auftreten, muss umgehend das Blutbild untersucht werden.

Insbesondere zu Behandlungsbeginn und bei Risikopatienten (Patienten mit Diabetes mellitus, eingeschränkter Nierenfunktion, Kollagenerkrankungen, älteren Patienten, Behandlung mit Immunsuppressiva, Zytostatika, Allopurinol, Procainamid, Digitalisglykosiden, Glukokortikoiden, Laxanzien) sind Kontrollen der o. g. Blutwerte bzw. des Blutbildes in kürzeren Abständen angezeigt.

Arelix ACE darf nur nach sehr kritischer Nutzen-Risiko-Abwägung unter regelmäßiger Kontrolle repräsentativer klinischer und laborchemischer Parameter angewendet werden bei:

- klinisch relevanter Proteinurie (mehr als 1 g/Tag),
- Gicht,
- eingeschränkter Leberfunktion,
- gestörter Immunreaktion oder Kollagenkrankheit (z. B. Lupus erythematodes, Sklerodermie),
- gleichzeitiger systemischer Therapie mit Arzneimitteln, die die Abwehrreaktionen unterdrücken (z. B. Kortikoide, Zytostatika, Antimetaboliten), Allopurinol, Procainamid oder Lithium,
- zerebraler Gefäßsklerose,
- Koronarsklerose,
- Patienten mit einer Harnabflussbehinderung (z. B. bei Prostatahyperplasie, Hydronephrose, Ureterstenose).

Bei Patienten mit Miktionsstörungen (z. B. bei Prostatahyperplasie) darf Arelix ACE nur angewendet werden, wenn für freien Harnabfluss gesorgt wird, da eine plötzlich einsetzende Harnflut zu einem akuten Harnverhalt mit Überdehnung der Blase führen kann.

Schwangerschaft

Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere erfolgen. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit Arelix ACE unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Auswirkungen bei Fehlgebrauch zu Dopingzwecken

Die Anwendung von Arelix ACE kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Zudem kann es bei Missbrauch von Arelix ACE als Dopingmittel zu einer Gefährdung der Gesundheit kommen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Wechselwirkungen können bei gleichzeitiger Anwendung von Arelix ACE, anderen ACE-Hemmern oder Piretanid und den nachfolgend genannten Arzneimitteln bzw. Substanzen auftreten:

Nahrung

Die Resorption von Ramipril wird durch Nahrungsaufnahme nicht signifikant beeinträchtigt.

Kontraindizierte Kombinationen

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Arelix ACE und extrakorporalen Therapieverfahren, die zum Kontakt von Blut mit negativ geladenen Oberflächen führen, wie Dialyse oder Hämofiltration mit bestimmten Dialysemembranen (z. B. Polyacrylonitrilmembranen) oder LDL-Apherese mit Dextransulfat, besteht die Gefahr, dass anaphylaktoide Reaktionen bis hin zum lebensbedrohlichen Schock auftreten können. Daher sollte eine andere Dialysemembran bei Patienten verwendet werden, die eine

notfallmäßige Dialyse oder Hämofiltration benötigen, und die Patienten sollten auf eine Behandlung mit einem Antihypertensivum umgestellt werden, das nicht zur Gruppe der ACE-Hemmer gehört.

Aliskiren-haltige Arzneimittel: Die Anwendung von Arelix ACE in Kombination mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.1).

Nicht empfohlene Arzneimittelkombinationen

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).

Kaliumsalze, kaliumsparende Diuretika (z. B. Amilorid, Triamteren, Spironolacton) oder andere Arzneimittel, die die Serumkaliumkonzentration erhöhen können (z. B. Heparin, Cotrimoxazol, Trimethoprim): Anstieg, teilweise starker Anstieg, der Serumkaliumkonzentration möglich. Wenn eine gleichzeitige Behandlung mit diesen Arzneimitteln angezeigt ist, erfordert dies eine engmaschige Überwachung des Serumkaliums.

Ototoxische Arzneimittel (z. B. Aminoglykosidantibiotika, Cisplatin): mögliche Verstärkung der gehörschädigenden Wirkung dieser Substanzen durch Piretanid. Auftretende Hörstörungen können irreversibel sein. Die vorgenannten Arzneimittel sollten daher nur gleichzeitig angewendet werden, wenn dafür zwingende medizinische Gründe vorliegen.

Vorsicht bei der Anwendung

Antihypertensiva (z. B. andere Diuretika, Betarezeptorenblocker) und andere Arzneimittel mit blutdrucksenkendem Potenzial (z. B. Nitrats, Vasodilatoren, Hypnotika, Barbiturate, Phenothiazine, trizyklische Antidepressiva, Narkotika, Anästhetika): Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung von Arelix ACE (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8). Gegebenenfalls Information des Anästhesisten über die Therapie mit Arelix ACE.

Blutdruckerhöhende Sympathomimetika (Katecholamine, z. B. Epinephrin): mögliche Abschwächung der blutdrucksenkenden Wirkung von Arelix ACE (engmaschige Blutdruckkontrollen empfohlen). Außerdem kann Piretanid die Wirkung von Katecholaminen abschwächen.

Allopurinol, Immunsuppressiva, systemische Kortikoide, Procainamid, Zytostatika und andere Arzneimittel, die das Blutbild verändern können: erhöhte Wahrscheinlichkeit hämatologischer Reaktionen, insbesondere Leukopenie (siehe Abschnitt 4.4).

Lithium: Die Ausscheidung von Lithium kann vermindert sein. Dies kann zu einer Erhöhung der Serumlithiumkonzentration und dadurch zur Verstärkung der Lithiumtoxizität führen (regelmäßige Kontrolle der Serumlithiumkonzentration erforderlich!).

Orale Antidiabetika (z. B. Sulfonylharnstoffe, Biguanide), **Insulin:** ACE-Hemmer können die Insulinresistenz vermindern. In Einzelfällen kann dies bei Patienten, die gleichzeitig mit Antidiabetika behandelt werden, zu hypoglykämischen Reaktionen führen. Piretanid kann die Wirkung von Antidiabetika abschwächen. Eine Dosisanpassung von oralen Antidiabetika oder Insulin kann erforderlich sein; zu Behandlungsbeginn wird eine besonders sorgfältige Kontrolle des Blutzuckers empfohlen.

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

Bei gleichzeitiger Gabe ist zu beachten

Nicht steroidale Antiphlogistika, Analgetika (z. B. Indometacin, Acetylsalicylsäure): mögliche Abschwächung der blutdrucksenkenden Wirkung von Arelix ACE und Entwicklung eines akuten Nierenversagens oder Anstieg des Serumkaliums.

Probenecid: mögliche Abschwächung der blutdrucksenkenden Wirkung von Piretanid.

Salicylate: mögliche Verstärkung der Wirksamkeit und der toxischen Wirkung von Salicylaten auf das zentrale Nervensystem durch Piretanid.

Corticosteroide, ACTH, Amphotericin B, Carbenoxolon, größere Mengen Lakritze, Laxantien (bei Daueranwendung) und andere kaliumretische oder kaliumsenkende Arzneimittel: erhöhtes Risiko einer Hypokaliämie.

Digitalisglykoside: mögliche Verstärkung der Digitalistoxizität durch Veränderung von Elektrolytkonzentrationen (z. B. Hypokaliämie, Hypomagnesiämie).

Muskelrelaxanzien vom Curare-Typ: mögliche Verstärkung und Verlängerung der muskelrelaxierenden Wirkung (Information des Anästhesisten über die Therapie mit Arelix ACE!).

Nephrotoxische Arzneimittel: mögliche Verstärkung der nierenschädigenden Wirkung durch Piretanid.

Kochsalz: mögliche Abschwächung der blutdrucksenkenden Wirkung von Arelix ACE bei erhöhter Kochsalzzufuhr.

Alkohol: Ramipril kann zu verstärkter Vasodilatation führen und dadurch die Alkoholkonsumierung potenzieren.

Desensibilisierungstherapie: Während der Behandlung mit ACE-Hemmern ist die Wahrscheinlichkeit und der Schweregrad anaphylaktischer und anaphylaktoider Reaktionen auf Insektengift erhöht. Es wird

angenommen, dass dieser Effekt auch in Verbindung mit anderen Allergenen auftreten kann (siehe Abschnitt 4.3).

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Anwendung von Arelix ACE in der Schwangerschaft ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Ramipril

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

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) haben kann (siehe auch Abschnitt 5.3). Im Falle einer Exposition mit ACE-Hemmern ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nieren 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).

Piretanid

Für Piretanid liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf schädliche Auswirkungen auf die Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3).

Im ersten Trimester einer Schwangerschaft darf Piretanid nicht angewendet werden. Zur Beurteilung der Sicherheit einer Anwendung in den späteren Phasen einer Schwangerschaft liegen noch keine ausreichenden Erfahrungen vor.

Stillzeit

Während der Behandlung mit Arelix ACE darf nicht gestillt werden. Eine Behandlung sollte bei stillenden Müttern nicht begonnen werden: Steht keine alternative Therapie zur Verfügung, sollte abgestillt werden.

Ramipril

Da ungenügende Erkenntnisse zur Anwendung von Ramipril in der Stillzeit vorliegen, ist eine alternative antihypertensive Therapie mit einem besser geeigneten Sicherheitsprofil bei Anwendung in der Stillzeit anzuwenden, insbesondere wenn Neugeborene oder Frühgeborene gestillt werden.

Piretanid

Piretanid ist während der Stillzeit kontraindiziert, da der Wirkstoff in die Muttermilch übergeht. Gegebenenfalls ist abzustillen.

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

Einige Nebenwirkungen (z. B. einige Symptome der Blutdrucksenkung, wie Benommenheit, Schwindelgefühl) können die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit beeinträchtigen und stellen daher ein Risiko dar, wenn diese Fähigkeiten besonders wichtig sind (z. B. beim Steuern eines Fahrzeugs oder beim Bedienen von Maschinen).

4.8 Nebenwirkungen

Da Arelix ACE ein Antihypertensivum ist, resultieren viele seiner Nebenwirkungen aus dem blutdrucksenkenden Effekt, der zu

adrenerger Gegenregulation oder verminderter Organdurchblutung führt. Viele andere Wirkungen (z. B. Wirkungen auf das Elektrolytgleichgewicht, bestimmte anaphylaktoide Reaktionen oder Entzündungsreaktionen der Schleimhäute) sind auf die ACE-Hemmung zurückzuführen oder auf andere pharmakologische Wirkungen von Ramipril oder Piretanid.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei der Behandlung mit Arelix ACE, seinen Bestandteilen Ramipril und Piretanid, anderen ACE-Hemmern oder vergleichbaren Diuretika beobachtet.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle 1 und Tabelle 2 auf Seite 5.

Bei Auftreten von Ikterus oder bei einem deutlichen Anstieg der Leberenzyme ist die Therapie mit Arelix ACE abzubrechen und der Patient ärztlich zu überwachen.

Tabelle 1
Nebenwirkungen von Ramipril:

	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<i>Herzerkrankungen</i>		Myokardischämie inkl. Angina Pectoris oder Myokardinfarkt, Tachykardie, Arrhythmie, Palpitationen, periphere Ödeme			
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>		Eosinophilie	Erniedrigte Anzahl von – Leukozyten (inkl. Neutropenie oder Agranulozytose), – Erythrozyten, – Thrombozyten; Hämoglobin erniedrigt	Leukozytose, BSG erhöht	Knochenmarkdepression, Panzytopenie, hämolytische Anämie, Hämatokrit erniedrigt
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Kopfschmerzen, Schwindelgefühl (Benommenheit)	Vertigo, Parästhesien, Geschmacksverlust, Geschmacksstörungen	Tremor, Gleichgewichtsstörungen		Zerebrale Ischämie inkl. ischämischen Schlaganfalls und transitorischer ischämischer Attacken, Beeinträchtigung psychomotorischer Fähigkeiten (beeinträchtigte Reaktionen), brennendes Gefühl, Geruchsstörungen
<i>Augenerkrankungen</i>		Sehstörungen inkl. verschwommenen Sehens	Konjunktivitis		
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>			Hörstörungen, Tinnitus		
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	Trockener Reizhusten, Bronchitis, Sinusitis, Dyspnoe	Bronchospasmus inkl. Verschlimmerung von Asthma, Rhinitis, Nasenschleimhautschwellung			
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Gastrointestinale Entzündungen, Verdauungsstörungen, abdominale Beschwerden, Dyspepsie, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen	Pankreatitis (in Ausnahmefällen mit Todesfolge), erhöhte Pankreasenzyme, intestinales Angioödem, Schmerzen im Oberbauch inkl. Gastritis, Obstipation, Mundtrockenheit	Glossitis	(Sub-)Ileus	Stomatitis aphthosa (entzündliche Reaktionen der Mundhöhle)
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>		Nierenfunktionsstörungen inkl. akuten Nierenversagens, vermehrte Urinausscheidung, Verschlechterung einer bestehenden Proteinurie, Blutharnstoff erhöht, Kreatinin im Blut erhöht			

Fortsetzung auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle 1

	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	Exanthem, insbesondere makulopapulöses	Angioödem (höhere Inzidenz bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe; kann lebensbedrohlich werden, selten kann ein ernsthafter Verlauf zu einer tödlichen Obstruktion der Atemwege führen), Pruritus, Hyperhidrosis	Exfoliative Dermatitis, Urtikaria, Onycholyse	Photosensibilität	Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, Pemphigus, Verschlimmerung einer Psoriasis, psoriasiforme Dermatitis, pemphigoides oder lichenoides Exanthem oder Enanthem, Alopezie
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	Muskelkrämpfe, Myalgie	Arthralgie		Arthritis	
<i>Endokrine Erkrankungen</i>					Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH)
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	Kalium im Blut erhöht	Anorexie, verminderter Appetit			Natrium im Blut erniedrigt
<i>Gefäßerkrankungen</i>	Hypotonie, orthostatische Regulationsstörungen, Synkope	Erröten (Flush)	Gefäßstenose, Minderdurchblutung (Exazerbation von Durchblutungsstörungen), Vaskulitis	Schock	Raynaud-Syndrom
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Schmerzen im Brustkorb, Müdigkeit	Fieber	Asthenie		
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>					Anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen (schwere anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen auf Insektenstiche werden unter ACE-Hemmung verstärkt), antinukleäre Antikörper erhöht
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>		Leberenzyme und/oder konjugiertes Bilirubin erhöht	Cholestatischer Ikterus, Leberschädigung	Cholangitis	Akutes Leberversagen, cholestatische oder zytolytische Hepatitis (in Ausnahmefällen mit Todesfolge)
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>		Vorübergehende Erektionsstörungen, verminderte Libido			Gynäkomastie
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>		Depressive Verstimmungen, Angst, Nervosität, Unruhe, Schlafstörungen inkl. Somnolenz	Verwirrtheit, Apathie		Aufmerksamkeitsstörungen

Tabelle 2

Nebenwirkungen von Piretanid:

(Hier werden nur Nebenwirkungen aufgeführt, die unter Ramipril noch nicht genannt wurden.)

	Nebenwirkungen
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	Hämokonzentration
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>	Symptome einer Harnabflussbehinderung bei Patienten mit gestörter Blasenentleerung oder Prostatahyperplasie, Entwicklung eines Flüssigkeitsdefizits
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	Muskelschwäche, neuromuskuläre Übererregbarkeit und Tetanie
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	Dehydratation, Hypovolämie, Hypokaliämie, Hypochlorämie, Hypomagnesiämie, Hypokalzämie, Erhöhung der Konzentration von Cholesterin und Triglyceriden im Serum, Entwicklung oder Verschlimmerung einer metabolischen Alkalose, Zunahme der Harnsäurekonzentration im Serum, Auslösung von Gichtanfällen, Blutzuckererhöhung, Verschlechterung der Glukosetoleranz, Manifestation eines latenten Diabetes mellitus, Verschlechterung eines manifesten Diabetes mellitus, Glukosurie, Durst
<i>Gefäßerkrankungen</i>	Erhöhte Thromboseneigung

Bei Verdacht auf eine schwerwiegende Hautreaktion muss sofort der behandelnde Arzt aufgesucht und ggf. die Therapie mit Arelix ACE abgebrochen werden.

Hinweis:

Die o. g. Laborparameter sollen vor und regelmäßig während der Behandlung mit Arelix ACE kontrolliert werden.

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 bei Überdosierung bzw. Intoxikation

In Abhängigkeit vom Ausmaß der Überdosierung sind folgende Symptome möglich: anhaltende Diurese, exzessive periphere Vasodilatation (mit schwerer Hypotonie, Kreislaufchock), Bradykardie, Elektrolytstörungen, Nierenversagen, Herzrhythmusstörungen, Bewusstseinsstörungen (bis zum Koma), zerebrale Krampfanfälle, Paresen und paralytischer Ileus.

Durch plötzlich einsetzende Harnflut kann es bei Patienten mit behindertem Harnfluss (z. B. durch Prostatahyperplasie) zu einem akuten Harnverhalt mit Überdehnung der Blase kommen.

Therapie von Intoxikationen

Bei Überdosierung bzw. Intoxikation richten sich die Therapiemaßnahmen nach Art und Zeitpunkt der Verabreichung sowie nach Art und Schwere der Symptome.

Neben allgemeinen Maßnahmen, die der Elimination von Arelix ACE dienen (z. B. Magenspülung, Verabreichung von Adsorbentien und Natriumsulfat innerhalb von 30 Minuten nach Arelix-ACE-Einnahme), müssen unter intensivmedizinischen Bedingungen die vitalen Parameter überwacht bzw. korrigiert werden.

Bei Hypotonie sollte zunächst eine Kochsalz- und Volumensubstitution erfolgen, bei Nichtansprechen sollten dann zusätzlich Katecholamine (z. B. Norepinephrin, Dopamin) intravenös gegeben werden. Eine Therapie mit Angiotensin II (Angiotensinamid) kann erwogen werden. Bei therapieresistenter Bradykardie sollte eine Schrittmachtherapie durchgeführt werden.

Kontrollen des Wasser-, Elektrolyt- und des Säure-Basen-Haushaltes sowie des Blutzuckers und der harnpflichtigen Substanzen müssen ständig durchgeführt werden. Bei Hypokaliämie ist eine Kaliumsubstitution erforderlich.

Es liegen keine Erfahrungen bezüglich der Wirksamkeit einer forcierten Diurese, einer Änderung des Harn-pH, einer Hämofiltration oder Dialyse vor, um die Ausscheidung von Ramipril oder Ramiprilat zu beschleunigen. Wenn dennoch eine Dialyse oder Hämofiltration erwogen wird, siehe Abschnitt 4.3. Ramipril und Piretanid sind kaum dialysierbar.

Notfalltherapie eines Angioödems

Bei einem lebensbedrohlichen angioneurotischen Ödem mit Zungen-, Glottis- und/oder Kehlkopfbeteiligung werden folgende Notfallmaßnahmen empfohlen:

Sofortige subkutane Gabe von 0,3 bis 0,5 mg Epinephrin bzw. langsame intravenöse Gabe von 0,1 mg Epinephrin (Verdünnungsanweisung beachten!) unter EKG- und Blutdruckkontrolle, im Anschluss daran systemische Glukokortikoidgabe.

Ferner wird die intravenöse Gabe von Antihistaminika und H₂-Rezeptor-Antagonisten empfohlen. Zusätzlich zur Epinephrin-Anwendung kann bei bekanntem C₁-Inaktivator-Mangel die Gabe von C₁-Inaktivator erwogen werden.

Der Patient sollte ins Krankenhaus eingewiesen und mindestens 12 bis 24 Stunden lang überwacht werden. Er sollte erst entlassen werden, wenn die Symptome sich vollständig zurückgebildet haben.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: ACE-Hemmer und Diuretika, Ramipril und Diuretika,

ATC-Code: C09BA05

Arelix ACE hat sowohl antihypertensive als auch diuretische Wirkung.

Ramipril und Piretanid werden allein und kombiniert zur Hochdruckbehandlung eingesetzt. Die blutdrucksenkenden Wirkungen beider Komponenten ergänzen sich.

Wirkmechanismus

Ramipril

Ramipril wird in der Leber durch Esterasen zu Ramiprilat, einem Hemmstoff des Angiotensin-Converting-Enzyms, umgewandelt.

Das Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) ist eine Peptidyl-dipeptidase, welche die Umwandlung von Angiotensin I zu der vasokonstriktorisch wirksamen Substanz Angiotensin II bewirkt. Eine Hemmung von ACE führt zu einer verminderten Bildung des vasokonstriktorisch wirksamen Angiotensin II in Gewebe und Plasma, wodurch es zur Abnahme der Aldosteronsekretion und somit zu einem Anstieg der Serumkaliumkonzentration kommen kann. Aus dem Fortfall der negativen Rückkopplung von Angiotensin II auf die Reninsekretion resultiert eine Erhöhung der Plasmapreninaktivität.

Da ACE auch Bradykinin, ein vasodepressorisches Peptid, abbaut, resultiert aus der Hemmung von ACE eine erhöhte Aktivität zirkulierender und lokaler Kallikrein-Kinin-

Systeme (und somit eine Aktivierung des Prostaglandinsystems). Es wird diskutiert, dass dieser Mechanismus auch an der blutdrucksenkenden Wirkung der ACE-Hemmer beteiligt ist. Außerdem wird dieses System für bestimmte Nebenwirkungen mitverantwortlich gemacht.

Piretanid

Piretanid ist ein Schleifendiuretikum. Der Wirkungsmechanismus besteht in der Blockierung des Na⁺/K⁺/2Cl⁻-Carriers im aufsteigenden Ast der Henle'schen Schleife. Auf diese Weise wird die Rückresorption von Natrium- und Chloridionen gehemmt. Die fraktionale Natriumausscheidung kann dabei bis zu 35 % des glomerulär filtrierten Natriums betragen. Als Folge der erhöhten Natriumausscheidung kommt es sekundär durch osmotisch gebundenes Wasser zu einer verstärkten Harnausscheidung und zu einer Steigerung der distal-tubulären K⁺-Sekretion. Ebenfalls erhöht ist die Ausscheidung der Ca²⁺- und Mg²⁺-Ionen. Neben den Verlusten an vorgenannten Elektrolyten kann es zu einer verminderten Harnsäureausscheidung und zu Störungen des Säure-Basen-Haushalts in Richtung metabolische Alkalose kommen.

Die antihypertensive Wirkung von Piretanid wird neben dem diuretischen Effekt auf die Normalisierung einer gestörten Elektrolytbalance zurückgeführt, hauptsächlich auf eine Reduktion der bei essenziellen Hypertonikern erhöhten Aktivität des freien Ca²⁺ in den Zellen der arteriellen Gefäßmuskulatur. Dadurch wird vermutlich die erhöhte Kontraktilität bzw. Ansprechbarkeit der Gefäße gegenüber körpereigenen pressorischen Substanzen, wie z. B. Katecholaminen, reduziert. Das Absinken des erhöhten Blutdrucks parallel zur intrazellulären Ca²⁺-Aktivität (gemessen in Erythrozyten) nach Piretanid-Gabe spricht für einen solchen Zusammenhang.

Zudem bewirkt Piretanid prostaglandinvermittelt und diureseunabhängig eine Zunahme der venösen Kapazität.

Pharmakodynamische Wirkungen

Ramipril

Ramipril führt bei Patienten mit Hypertonie zu einer Senkung des Blutdrucks im Liegen und im Stehen, ohne dass die Herzfrequenz kompensatorisch ansteigt.

Bei hämodynamischen Untersuchungen bewirkte Ramipril eine deutliche Verringerung des peripheren arteriellen Widerstandes. In der Regel kam es zu keinen klinisch relevanten Veränderungen von renalem Plasmafluss und glomerulärer Filtrationsrate.

Bei den meisten Patienten zeigte sich der Beginn der antihypertensiven Wirkung ca. 1,5 Stunden nach oraler Gabe von Ramipril, die maximale Wirkung wird in der Regel nach 5 bis 9 Stunden erreicht. Die antihypertensive Wirksamkeit hält bei den empfohlenen Dosierungen über 24 Stunden an. Der maximale blutdrucksenkende Effekt einer definierten Ramipril-Dosis war in der Regel nach 3 bis 4 Wochen ersichtlich.

Bei der empfohlenen täglichen Dosis bleibt die antihypertensive Wirkung auch während

der Langzeittherapie erhalten. Kurzfristiges Absetzen von Ramipril führt zu keinem schnellen, übermäßigen Blutdruckanstieg (Rebound).

Piretanid

Während die diuretische Wirkung in der Regel schnell, d.h. innerhalb der ersten Stunde nach Einnahme, beginnt und nach 4 bis 6 Stunden abgeklungen ist, stellt sich die blutdrucksenkende Wirkung langsam und schonend über 1 bis 2 Wochen ein. Eine 24 Stunden anhaltende Blutdrucksenkung kann dann mit einer Einmalgabe pro Tag erreicht werden.

Unter Behandlung mit Piretanid bleiben glomeruläre Filtrationsrate und renaler Plasmafluss stabil.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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 besonders schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Pharmakokinetik von Ramipril

Die Resorption von Ramipril nach oraler Gabe erfolgt schnell und wird durch gleich-

zeitig aufgenommene Nahrung praktisch nicht beeinflusst. Maximale Ramipril-Plasmakonzentrationen werden innerhalb einer Stunde erreicht. Die Elimination erfolgt rasch mit einer Halbwertszeit von etwa 1 Stunde. Nach Resorption wird Ramipril fast vollständig, bevorzugt in der Leber, zur wirksamen Substanz Ramiprilat hydrolysiert.

Maximale Ramiprilat-Plasmakonzentrationen werden zwischen 2 und 4 Stunden nach oraler Gabe von Ramipril erreicht. Die Elimination von Ramiprilat erfolgt in mehreren Phasen. In der Verteilungs- und Eliminationsphase fällt die Ramiprilat-Plasmakonzentration mit einer Halbwertszeit von etwa 3 Stunden ab. Es folgt eine Übergangsphase mit einer Halbwertszeit von etwa 15 Stunden und eine lange terminale Phase mit sehr niedrigen Ramiprilat-Plasmakonzentrationen und einer Halbwertszeit von etwa 4 bis 5 Tagen. Die lange terminale Phase ist bedingt durch die langsame Dissoziation von Ramiprilat aus der engen, aber sättigbaren Bindung an das Konversionsenzym. In vitro wurde eine Dissoziationshalbwertszeit von 10,7 Stunden bestimmt.

Trotz der langen terminalen Halbwertszeit ist das Fließgleichgewicht („Steady State“) mit gleichbleibenden Ramiprilat-Plasmakonzentrationen bei Mehrfachgabe von Ramipril in einer Dosierung von 2,5 mg und mehr bereits nach etwa 4 Tagen erreicht. Nach Mehrfachgabe wird deshalb eine für die Dosierung relevante „effektive“ Halbwertszeit von 13 bis 17 Stunden ermittelt.

Das Verteilungsvolumen von Ramipril beträgt etwa 90 Liter, das relative Verteilungsvolumen von Ramiprilat etwa 500 Liter. Die Serumproteinbindung beträgt für Ramipril etwa 73 % und für Ramiprilat etwa 56 %.

Die Bioverfügbarkeit von Ramipril liegt zwischen 15 % für 2,5 mg Ramipril und 28 % für 5 mg Ramipril. Die Bioverfügbarkeit des aktiven Ramiprilats nach oraler Gabe von 2,5 mg und 5 mg Ramipril beträgt etwa 45 % bezogen auf gleiche intravenös gegebene Dosen von Ramipril.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min) ist die renale Ausscheidung von Ramiprilat vermindert, wobei die renale Ramiprilat-Clearance proportional zur Kreatinin-Clearance abnimmt. Daraus resultieren erhöhte Ramiprilat-Plasmakonzentrationen, die langsamer abklingen als bei Nierengesunden.

Eine eingeschränkte Leberfunktion führt bei hohen Dosen (10 mg) zu einer verzögerten Aktivierung von Ramipril zum Ramiprilat und einer langsameren Elimination des Ramiprilats.

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz wurde nach einer 2-wöchigen Behandlung mit 5 mg Ramipril eine Erhöhung der Ramiprilat-Plasmakonzentrationen sowie der AUC-Werte um das 1,5- bis 1,8-Fache beobachtet.

Bei Älteren (65 bis 76 Jahre) war die Ramipril- und Ramiprilat-Kinetik derjenigen junger, gesunder Probanden vergleichbar.

Nach oraler Gabe radioaktiv markierten Ramiprils werden 39 % der Radioaktivität mit den Faeces und etwa 60 % mit dem Urin ausgeschieden. Auch nach intravenöser Gabe von Ramipril werden zwischen 50 bis 60 % der Dosis als Ramipril und seine Metaboliten im Urin wiedergefunden. Wird Ramiprilat intravenös gegeben, finden sich ca. 70 % der Dosis als Ramiprilat und seine Metaboliten im Urin wieder.

Sowohl nach der intravenösen Gabe von Ramipril als auch Ramiprilat werden etwa 50 bzw. 30 % nicht renal ausgeschieden. Bei Patienten mit Gallengangsdrainage werden innerhalb von 24 Stunden nach oraler Einnahme von 5 mg Ramipril nahezu gleiche Dosisanteile im Urin und in der Gallenflüssigkeit wiedergefunden.

Aufgrund der ausgeprägten First-Pass-Aktivierung/Metabolisierung nach oraler Gabe werden nur geringe Mengen des unveränderten Ramiprils im Urin wiedergefunden. Neben der Aktivierung zum Ramiprilat wird Ramipril auch zum inaktiven Diketopiperazin umgewandelt und glukuronidiert. Auch Ramiprilat wird glukuronidiert und zur Diketopiperazinsäure umgewandelt. Mit Ausnahme von Ramiprilat sind alle gebildeten Metaboliten und Ramipril selbst pharmakologisch inaktiv.

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

Pharmakokinetik von Piretanid

Piretanid wird nach oraler Gabe schnell resorbiert. Die maximale Serumkonzentration ist etwa 1 Stunde nach Einnahme erreicht.

Sowohl bei normaler als auch eingeschränkter Nierenfunktion beträgt die Bioverfügbarkeit 80 bis 90 % bei vergleichsweise geringer inter- und intraindividuelle Variabilität.

Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion beträgt die Eliminationshalbwertszeit von Piretanid etwa 1 bis 1,7 Stunden, bei Patienten mit Niereninsuffizienz bis zu 9 Stunden. Weder bei nierengesunden noch bei Niereninsuffizienten Patienten wurde eine Kumulation beobachtet.

Die Serumproteinbindung von Piretanid beträgt etwa 90 %.

Piretanid wird überwiegend unverändert ausgeschieden. Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich über die Nieren; bei Patienten mit normaler Nierenfunktion werden 40 bis 70 % einer gegebenen Dosis im Urin gefunden. Die renale Ausscheidung geschieht in erster Linie über eine aktive Sekretion in den proximalen Tubulus.

Es werden wenige hydroxylierte Metaboliten als Konjugate in Urin und Faeces gefunden, Hauptmetabolit ist dabei ein Gamma-Aminobutanolderivat des Piretanids.

Üblicherweise ist bei älteren Patienten keine Dosisanpassung erforderlich.

Piretanid geht in die Muttermilch über.

Pharmakokinetik von Arelix ACE

Bei kombinierter Gabe von Ramipril und Piretanid kam es zu einem mäßigen Anstieg der maximalen Serumkonzentration (C_{\max}) von Ramipril und Ramiprilat sowie der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC). Die Wiederfindung von Ramiprilat im Urin war erhöht, die Gesamtwiederfindung von Ramipril und seinen Metaboliten im Urin blieb jedoch unverändert.

Die maximale Serumkonzentration von Piretanid (C_{\max}) war bei gleichzeitiger Gabe von Ramipril leicht erniedrigt, unbeeinflusst blieben jedoch AUC, die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Serumkonzentration (t_{\max}) sowie die Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$). Auch die Wiederfindung von Piretanid im Urin war nicht signifikant verändert.

Die beschriebene Pharmakokinetik bei gleichzeitiger Gabe beider Substanzen führte zu keiner Beeinflussung der pharmakodynamischen Effekte von Ramipril oder Piretanid.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit*Toxikologische Eigenschaften von Ramipril**Akute Toxizität*

Der orale LD_{50} -Wert für Ramipril bei der Ratte ist größer als 10.000 mg/kg KG, d. h., Ramipril ist akut vollkommen untoxisch. Die Symptomatologie der akuten Vergiftung ist unspezifisch. Auch beim Beagle-Hund ist Ramipril akut ungiftig (LD_{50} 1.000 mg/kg KG).

Chronische Toxizität

Versuche mit Ramipril wurden an Ratten, Hunden und Affen durchgeführt. Bei chronischer Applikation an Ratten führen tägliche Dosen in der Größenordnung von 40 mg/kg KG zu Anämie und einer Elektrolytverschiebung im Plasma. Bei den in Dosen ab 3,2 mg/kg KG sich andeutenden morphologischen Nierenveränderungen (distale Tubulusatrophie) handelt es sich um Effekte, die pharmakodynamisch erklärt werden können und der Substanzklasse eigen sind. Die Tubulusatrophie tritt nur bei der Ratte auf, nicht beim Hund und Affen.

Bei den Nicht-Nager-Spezies Hund und Affe wurde eine deutliche Vergrößerung des juxtaglomerulären Apparates, insbesondere bei Dosen ab 250 mg/kg KG täglich und mehr, beobachtet. Dies kann als ein indirekter Beweis für die pharmakodynamische Aktivität von Ramipril bei der Hemmung des Angiotensin-Konversions-Enzyms gewertet werden (gesteigerte Reninproduktion).

Hinweise auf eine Blutbildveränderung sowie eine Elektrolytverschiebung wurden auch bei Hunden und Affen gefunden.

Tumorerzeugendes und mutagenes Potenzial

Langzeituntersuchungen mit Ramipril an der Maus und an der Ratte ergaben keine neoplastischen Eigenschaften. Das in der Hauptsache bei männlichen Ratten beobachtete Auftreten von oxyphilen Zellen in den Nierentubuli nach relativ hohen Dosen Ramipril pro kg KG korreliert mit den altersabhängigen funktionellen und morphologischen Veränderungen der chronischen Niereninsuffizienz. Ausführliche Mutageni-

tätsuntersuchungen in mehreren Systemen verliefen negativ.

Reproduktionstoxizität

Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität an der Ratte, am Kaninchen und am Affen erbrachten keine teratogenen Eigenschaften.

Eine Verabreichung von Ramipril an Ratten während der Fetalperiode und während der Laktationszeit führt bei den Nachkommen ab Dosen von 10 mg/kg KG/Tag zu nicht reversiblen Schädigungen der Nieren (Nierenbeckenerweiterung).

Fertilitätsstörungen bei männlichen und weiblichen Ratten wurden nicht beobachtet. Im Tierversuch geht Ramipril in die Muttermilch über.

Für ACE-Inhibitoren sind in den letzten Jahren Fälle eines fetalen Syndroms beschrieben worden, das durch schwere Hypoplasie der Schädelknochen, intrauterine Wachstumsretardierung, Oligohydramnion und neonatale Anurie gekennzeichnet ist und zum Tod des Neugeborenen führen kann. Als Ursache wird die hypotensive Wirkung auf den Fetus während des 2. und 3. Trimesters der Schwangerschaft angenommen.

Es liegen keine Erfahrungen beim Menschen mit der Anwendung in der Stillzeit vor.

Immuntoxikologie

Ramipril war in Immuno-Toxizitäts-Tests unauffällig.

*Toxikologische Eigenschaften von Piretanid**Akute Toxizität*

Akute Toxizitätsprüfungen an Ratten, Mäusen, Meerschweinchen, Kaninchen und Hunden ergaben keine Besonderheiten. Bei oraler Verabreichung lag die LD_{50} bei Ratten und Mäusen im Bereich mehrerer Gramm, beim Kaninchen bei 1,25 g/kg KG und nur beim Meerschweinchen bei 93,2 mg/kg KG.

Subchronische und chronische Toxizität

Bei der Ratte kam es in Toxizitätsstudien über 30 Tage dosisabhängig (40 mg und 400 mg Piretanid/kg KG/Tag) zu reversibler Hämokonzentration sowie zu Tubulusverkalkungen.

Beim Hund trat in Dosierungen von 1,25 mg und 16 mg Piretanid/kg KG/Tag über 30 Tage eine streifenförmige Atrophie des Nierenparenchyms auf. Weiterhin wurden Knochenveränderungen als Zeichen einer Entkalkung beobachtet.

Bei 12-monatiger oraler Behandlung von Beagle-Hunden mit 0,05 mg, 0,8 mg oder 12,5 mg Piretanid/kg KG/Tag fanden sich alle substanzbedingten pathologischen Veränderungen nur in der Gruppe mit der höchsten Dosis, die das mehr als 100-Fache der therapeutischen Dosis beim Menschen beträgt und beim Hund das 250-Fache der diuretischen Schwellendosis darstellt.

Bei der höchsten Dosis war der Harnstoffstickstoff im Serum signifikant erhöht, PAH- und Inulin-Clearance zeigten reduzierte Werte. In den ersten 6 Wochen war die Kalziumkonzentration im Serum erhöht,

was als Zeichen einer erhöhten Kalziummobilisierung gedeutet werden kann. Hierfür sprechen auch eine reaktive Hyperplasie der Nebenschilddrüsen und die histologischen Zeichen einer Änderung des Knochenstoffwechsels. Folge der höchsten Dosis waren auch speziesspezifische herdförmige, vorwiegend subkapsuläre, degenerative Nierenparenchymveränderungen.

Rhesusaffen erhielten ein Jahr lang 0,4 mg, 2,0 mg oder 10,0 mg Piretanid/kg KG/Tag. Nur die höchste Dosis bewirkte bei einigen Tieren pathologische Veränderungen, die auf die exzessive Diurese zurückzuführen waren: Knochenveränderungen, die durch eine Kalziummobilisierung zu erklären sind, sowie sehr diskrete bis deutlicher erkennbare Nierenschädigungen.

Aus den Ergebnissen der chronischen Tierversuche an Ratte, Hund und Affe geht hervor, dass Piretanid eine große therapeutische Breite besitzt.

Tumorerzeugendes und mutagenes Potenzial

Keine der an Mäusen und Ratten durchgeführten Untersuchungen zeigte einen Hinweis auf eine etwaige Kanzerogenität von Piretanid. Mutagenitätsuntersuchungen in mehreren Systemen verliefen negativ.

Reproduktionstoxizität

Reproduktionstoxikologische Untersuchungen wurden an Mäusen, Ratten und Kaninchen bei oraler und intravenöser Verabreichung von Piretanid durchgeführt. In diesen Untersuchungen ergab sich kein Anhalt für eine Beeinflussung der Fertilität oder der Graviddität, der fetalen und postnatalen Entwicklung der Feten.

*Toxikologische Eigenschaften der Kombination von Ramipril und Piretanid im Verhältnis 5 mg : 6 mg**Akute Toxizität*

Der orale LD_{50} -Wert beträgt bei der Ratte 5.414 mg/kg KG, d. h., die Verabreichung der Kombination erwies sich als akut untoxisch. Synergistische Effekte der beiden Einzelsubstanzen traten nicht auf.

Subchronische und chronische Toxizität

Ratten wurden über drei Monate mit der Kombination in Dosierungen von 0,66 mg, 1,1 mg, 5,0 mg oder 22,0 mg/kg KG/Tag oral behandelt. Alle Tiere überlebten, wobei die Gewichtszunahme reduziert war. Bei weiblichen Tieren wurden erniedrigte Erythrozyten-, Hämoglobin- und Hämokritwerte (nur nach 22 mg/kg KG/Tag) und erhöhte Serumharnstoffwerte (nach 5 mg und 22 mg/kg KG/Tag) gefunden, die sich nach Behandlungsende normalisierten. In den höher dosierten Gruppen (5 mg und 22 mg/kg KG/Tag) fanden sich vereinzelt Zeichen von Tubulusatrophien. Sporadisch beobachtete Tubulusverkalkungen wurden auch nach Piretanid beschrieben.

Insgesamt sind alle aus der Untersuchung der Kombination an Ratten gewonnenen Befunde von den Einzelkomponenten her bekannt. Auch ergab sich kein Hinweis auf eine toxikologische Interaktion von Ramipril und Piretanid im Sinne einer Potenzierung der Effekte.

Affen erhielten die Kombination Ramipril/Piretanid in Dosierungen von 1,1 mg, 4,4 mg oder 17,6 mg/kg KG/Tag über drei Monate. Die Nahrungsaufnahme war dosisabhängig reduziert, das Körpergewicht sank. Nach der höchsten Dosis kam es zu einem Abfall von Erythrozyten und Hämoglobin sowie zu einem Anstieg der Serumharnstoffwerte. Diese Befunde normalisierten sich nach Behandlungsende. Die histologischen Untersuchungen zeigten als Ausdruck der Wirkung von Ramipril lediglich eine dosisabhängige (nach 4,4 mg und 17,6 mg/kg KG/Tag) reversible Hyperplasie der juxtaglomerulären Zellen in den afferenten Arteriolen der Nieren.

Tumorerzeugendes und mutagenes Potenzial

Kanzerogenitäts- und Mutagenitätsuntersuchungen wurden mit der Kombination nicht durchgeführt, da die Prüfungen der Einzelkomponenten kein diesbezügliches Risiko erkennen ließen.

Reproduktionstoxikologie

In embryotoxikologischen Untersuchungen wurde die Kombination Ratten oral in der sensiblen Phase der Organogenese verabreicht, zunächst zur Dosisfindung in Dosierungen von 75 mg bis 1.000 mg/kg KG/Tag. In allen Dosierungsgruppen traten Todesfälle auf.

Um Aussagen über die Teratogenität machen zu können, wurde die Kombination in einer darauf folgenden Untersuchung an Ratten mit einer Dosierung von 37,5 mg/kg KG/Tag verabreicht. Es ergaben sich keine Hinweise auf teratogene Effekte, Todesfälle traten nicht auf.

An Kaninchen führte die Kombination Ramipril/Piretanid in einer Dosierung von 0,55 mg/kg KG/Tag in der sensiblen Phase der Organogenese maternal lediglich zu einer leichten Verzögerung der Gewichtszunahme. Auf die intrauterine Entwicklung der Nachkommen sowie die Lebensfähigkeit innerhalb von 24 Stunden nach Geburt hatte sie jedoch keinen Einfluss. Nach einer Dosierung von 1,1 mg/kg KG/Tag waren bei den Muttertieren die Futter- und Trinkwasseraufnahme sowie die Gewichtszunahme reduziert, die Nierengewichte erhöht. Außerdem traten Todesfälle, Aborte und Frühgeburten auf. Die lebend entbundenen Feten waren leicht im Wachstum zurückgeblieben, die Überlebensrate war geringer und die Anzahl der Feten mit einer dreizehnten Rippe leicht erhöht.

Insgesamt ergaben die Untersuchungen an Ratte und Kaninchen, dass die Kombination etwas toxischer ist als die Einzelkomponenten, ein Hinweis auf teratogene Effekte ergab sich jedoch nicht.

In einem peri- und postnatalen Verträglichkeitsversuch an Ratten wurde die Kombination in einer Tagesdosis von 18,75 mg/kg KG/Tag im letzten Drittel der Gravidität und in der dreiwöchigen Laktationszeit oral verabreicht. Es kam zu einer leichten Reduktion der Futteraufnahme bei den Muttertieren. Die Jungtiere wiesen bei der Geburt eine verminderte Größe auf, in der Folgezeit jedoch verlief die postnatale Entwicklung der Jungtiere normal.

Untersuchungen zur möglichen Beeinträchtigung der Fertilität und Reproduktion wurden mit der Kombination nicht durchgeführt, da die Ergebnisse mit den Einzelkomponenten keine toxische Wirkung erwarten ließen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hypromellose, vorverkleisterte Stärke aus Mais, mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat (Ph. Eur.).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung
Packung mit 20 Tabletten
Packung mit 50 Tabletten
Packung mit 100 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main

Postanschrift:
Postfach 80 08 60
65908 Frankfurt am Main

Telefon: (01 80) 2 22 20 10*
Telefax: (01 80) 2 22 20 11*
E-Mail: medinfo.de@sanofi.com

Mitvertrieb:
Winthrop Arzneimittel GmbH
65927 Frankfurt am Main

Zentiva Pharma GmbH
65927 Frankfurt am Main

8. ZULASSUNGSNUMMER

29750.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
12.08.1993

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 04.02.2010

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

*0,06 €/Anruf (dt. Festnetz); max. 0,42 €/min (Mobilfunk).

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt