ANHANG I

**VERZEICHNIS DER BEZEICHNUNGEN, DARREICHUNGSFORMEN, STÄRKEN DER
ARZNEIMITTEL, ART DER ANWENDUNG,
DER INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN IN DEN
MITGLIEDSTAATEN**

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>(Phantasiebezeichnung) Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Österreich	SANOFI-AVENTIS GMBH OSTERREICH SATURN Tower Leonard-Bernstein-Straße 10 A-1220 Vienna Österreich	Tritace 1,25 mg-Tabletten Tritace 2,5 mg-Tabletten Tritace 5 mg-Tabletten Tritace 10 mg-Tabletten	1.25 mg 2.5 mg 5 mg 10 mg	Tablette	Oral
Österreich	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Österreich	HYPREN	1,25mg 2,5mg 5mg	Kapsel	Oral
Österreich	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Österreich	HYPREN	10mg	Tablette	Oral
Belgien	SANOFI-AVENTIS BELGIUM Culliganlaan 1C B-1831 Diegem Belgien	Tritace 1,25 mg, comprimés Tritace 2,5 mg, comprimés Tritace 5 mg, comprimés Tritace 10 mg, comprimés	1.25 mg 2.5 mg 5 mg 10 mg	Tablette	Oral
Belgien	Aventis Pharma S.A. Boulevard de la Plaine, 9 B-1050 Bruxelles	Tazko 5 mg, comprimés à libération prolongée	5 mg	Retardtablette	Oral
Belgien	Aventis Pharma S.A. Boulevard de la Plaine, 9 B-1050 Bruxelles	Tazko 2,5 mg, comprimés à libération prolongée	2,5 mg	Retardtablette	Oral
Belgien	SANOFI-AVENTIS BELGIUM Culliganlaan 1C B-1831 Diegem	Tritace 10	10 mg	Kapsel	Oral

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>(Phantasiebezeichnung) Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
	Belgien				
Belgien	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels Belgien	Ramace 1,25 mg Ramace 2,5 mg Ramace 5 mg	1,25 mg 2,5 mg 5 mg	Tablette	Oral
Bulgarien	SANOFI-AVENTIS BULGARIA EOOD Alexandar Stamboliyski blvd. 103 office building Sofia Tower, fl. 8, Sofia 1303 Bulgarien	Tritace 2.5 Tritace 5 Tritace 10	2.5 mg 5 mg 10 mg	Tablette	Oral
Zypern	SANOFI-AVENTIS CYPRUS LTD 14 Charalambou Mouskou street 2015 – Nicosia Zypern	Triatec	2.5 mg 5 mg 10 mg	Tablette	Oral
Tschechien	sanofi-aventis, s.r.o. Evropská 2590/33c 16000 Praha 6 Tschechien	Tritace 1.25 Tritace 2.5 Tritace 5 Tritace 10	1.25 mg 2.5 mg 5 mg 10 mg	Tablette	Oral
Tschechien	AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH Industriepark Höchst 65926 Frankfurt am Main Deutschland	RAMIPRIL WINTHROP	1.25 mg 2.5 mg 5 mg	Kapsel	Oral
Dänemark	SANOFI-AVENTIS DENMARK A/S Slotsmarken 13 DK-2970 Hoersholm Dänemark	Triatec	1.25 mg 2.5 mg 5 mg	Tablette	Oral
Dänemark	SANOFI-AVENTIS DENMARK A/S Slotsmarken 13 DK-2970 Hoersholm DänemarkDenmark	Triatec	10 mg	Hartkapsel	Oral

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>(Phantasiebezeichnung) Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Estland	SANOFI-AVENTIS ESTONIA OÜ Pärnu mnt. 139 E/2 11317 Tallinn Estland	Cardace	5 mg 10 mg	Tablette	Oral
Estland	SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH Industriepark Hoechst D-65926 Frankfurt am Main Deutschland	Cardace	2.5 mg	Tablette	Oral
Finnland	SANOFI-AVENTIS OY Huopalahdentie 24 00350 Helsinki Finnland	Cardace	1.25 mg 2.5 mg 5 mg 10 mg	Tablette	Oral
Finnland	SANOFI-AVENTIS OY Huopalahdentie 24 00350 Helsinki Finnland	Cardace	10 mg	Kapsel	Oral
Finnland	SANOFI-AVENTIS OY Huopalahdentie 24 00350 Helsinki Finnland	Ramipril medgenerics 1.25 mg tabletti Ramipril medgenerics 2.5 mg tabletti Ramipril medgenerics 5 mg tabletti Ramipril medgenerics 10 mg tabletti	1.25 mg 2.5 mg 5 mg 10 mg	Tablette	Oral
Frankreich	SANOFI AVENTIS FRANCE 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris Frankreich	Triatec 1.25 mg comprimé Triatec 2.5 mg comprimé sécable Triatec 5 mg comprimé sécable Triatec 10 mg comprimé sécable Triateckit, comprimé sécable Ramikit, comprimé sécable	1.25 mg 2.5 mg 5 mg 10 mg 2.5 mg / 5 mg / 10 mg 2.5 mg / 5 mg / 10mg	Tablette	Oral
Frankreich	SANOFI AVENTIS FRANCE 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris Frankreich	Triatec faible 1,25 mg, gélule Triatec 2.5 mg, gélule Triatec 5 mg, gélule	1.25 mg 2.5 mg 5 mg	Kapsel	Oral
Frankreich	SANOFI AVENTIS FRANCE	RAMIPRIL WINTHROP 1.25 MG	1.25 mg	Tablette	Oral

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>(Phantasiebezeichnung) Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
	1-13, boulevard Romain Rolland F-75014 Paris Frankreich	RAMIPRIL WINTHROP 2.5 MG, COMPRIME SECABLE RAMIPRIL WINTHROP 5 MG, COMPRIME SECABLE RAMIPRIL WINTHROP 10 MG, COMPRIME SECABLE	2.5 mg 5 mg 10 mg		
Deutschland	SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH Industriepark Hoechst D-65926 Frankfurt am Main Deutschland	Delix 2,5 mg Tabletten Delix 5 mg Tabletten Delix protect 10 mg Tabletten Delix HOPE 10 mg Tabletten Delix HOPE startset Delix protect startset	2.5 mg 5 mg 10 mg 10 mg 2.5 mg/ 5mg /10mg 2.5 mg/ 5mg /10mg	Tablette	Oral
Deutschland	SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH Industriepark Hoechst D-65926 Frankfurt am Main Deutschland	Ramipril protect 2,5 mg Tabletten Ramipril protect 5 mg Tabletten Ramipril protect 10 mg Tabletten Ramipril protect startset	2.5 mg 5 mg 10 mg 2.5 mg/ 5mg /10mg	Tablette	Oral
Deutschland	WINTHROP ARZNEIMITTEL GmbH Urmitzer Str. 5 56218 Mülheim-Kärlich Deutschland	Ramilich 2.5 mg Tabletten Ramilich 5 mg Tabletten Ramilich 10 mg Tabletten Ramilich startset	2.5 mg 5 mg 10 mg 2.5 mg/ 5mg /10mg	Tablette	Oral
Deutschland	WINTHROP ARZNEIMITTEL GmbH Urmitzer Str. 5 56218 Mülheim-Kärlich Deutschland	RamiWin 2,5 mg Tabletten RamiWin 5 mg Tabletten RamiWin 10 mg Tabletten	2.5 mg 5 mg 10 mg	Tablette	Oral
Deutschland	AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GmbH 65926 Frankfurt am Main Deutschland	Delix 1,25 mg Tabletten	1.25 mg	Tablette	Oral
Deutschland	AVENTIS PHARMA	Delix 1,25 mg Kapseln	1.25 mg	Hartkapsel	Oral

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>(Phantasiebezeichnung) Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
	DEUTSCHLAND GmbH 65926 Frankfurt am Main Deutschland	Delix P 2,5 mg Kapseln Delix P 5 mg Kapseln Delix P 10 mg Kapseln	2.5 mg 5 mg 10 mg		
Deutschland	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel Deutschland	Vesdil 1,25 mg Kapseln Vesdil 2,5 mg kapseln Vesdil 5 mg Kapseln	1,25 mg 2,5 mg 5 mg	Hartkapsel	Oral
Deutschland	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel Deutschland	Vesdil 1,25 mg Tabletten Vesdil 2,5 mg Tabletten Vesdil N 2,5 mg Tabletten Vedil 5 mg Tabletten Vesdil N 5 mg Tabletten Vesdil protect 10 mg Tabletten	1,25 mg 2,5 mg 2,5 mg 5 mg 5 mg 10 mg	Tablette	Oral
Griechenland	SANOFI-AVENTIS AEBE 348, Syngrou Av. - Building A 176 74 Kallithea Griechenland	Triatec	1.25 mg 2.5 mg 5 mg 10 mg	Tablette	Oral
Ungarn	SANOFI-AVENTIS PRIVATE CO LTD H-1045 Budapest Tó u. 1.-5. Ungarn	Tritace mite 1.25 mg tablet Tritace 2.5 mg tablet Tritace 5 mg tablet Tritace 10 mg tablet	1.25 mg 2.5 mg 5 mg 10 mg	Tablette	Oral
Ungarn	SANOFI-AVENTIS PRIVATE CO LTD H-1045 Budapest Tó u. 1.-5. Ungarn	Ramipril prevent 1.25 mg tablet Ramipril prevent 2.5 mg tablet Ramipril prevent 5 mg tablet Ramipril prevent 10 mg tablet	1.25 mg 2.5 mg 5 mg 10 mg	Tablette	Oral
Ungarn	Zentiva HU Kft Népfürdo u.22 1138 Budapest Ungarn	Ramipril - Zentiva 1.25mg Ramipril - Zentiva 2.5mg Ramipril - Zentiva 5mg Ramipril - Zentiva 10mg	1.25 mg 2.5 mg 5 mg 10 mg	Tablette	Oral
Island	-				
Irland	sanofi-aventis Ireland Ltd. Citywest Business Campus, Dublin 24, Irland	Tritace 1.25mg tablets Tritace 2.5mg tablets	1.25mg 2.5 mg	Tablette	Oral

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>(Phantasiebezeichnung) Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
		Tritace 5mg tablets Tritace 10mg tablets	5 mg 10 mg		
Irland	sanofi-aventis Ireland Ltd. Citywest Business Campus Dublin 24 Irland	Tritace 1.25mg capsules Tritace 2.5mg capsules Tritace 5mg capsules Tritace 10mg capsules	1.25 mg 2.5 mg 5. mg 10 mg	Kapsel	Oral
Irland	sanofi-aventis Ireland Ltd. Citywest Business Campus Dublin 24 Irland	Loavel 1.25mg Loavel 2.5mg Loavel 5mg Loavel 10mg	1.25mg 2.5 mg 5 mg 10 mg	Tablette	Oral
Irland	sanofi-aventis Ireland Ltd. Citywest Business Campus Dublin 24 Irland	Loavel 1.25mg capsules Loavel 2.5mg capsules Loavel 5mg capsules Loavel 10mg capsules	1.25 mg 2.5 mg 5. mg 10 mg	Kapsel	Oral
Irland	sanofi-aventis Ireland Ltd. Citywest Business Campus Dublin 24 Irland	Ramipril 1.25mg tablets Ramipril 2.5mg tablets Ramipril 5mg tablets Ramipril 10mg tablets	1.25mg 2.5 mg 5 mg 10 mg	Tablette	Oral
Irland	sanofi-aventis Ireland Ltd. Citywest Business Campus Dublin 24 Irland	Ramipril 1.25mg capsules Ramipril 2.5mg capsules Ramipril 5mg capsules Ramipril 10mg capsules	1.25 mg 2.5 mg 5. mg 10 mg	Kapsel	Oral
Italien	SANOFI-AVENTIS SPA Viale Bodio, 37/b 20158 Milano Italien	Triatec 1,25 Triatec Triatec 5 Triatec Ramipril sanofi-aventis	1.25 mg 2.5 mg 5 mg 10 mg 1.25 mg 2.5 mg 5 mg 10 mg	Tablette	Oral
Italien	AstraZeneca S.p.A Palazzo Volta Via Francesco Sforza	Unipril 1,25 mg compresse Unipril 2,5 mg compresse	1.25mg 2.5mg	Tablette	Oral

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>(Phantasiebezeichnung) Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
	20080 Basiglio (MI) Italien	Unipril 5 mg compresse Unipril 10 mg compresse	5mg 10mg		
Italien	Polifarma S.p.A. Viale Dell' Arte, 69 I – 00144 Roma Italien	Quark Quark Quark Quark	1.25mg 2.5mg 5mg 10mg	Tablette	Oral
Lettland	sanofi-aventis Latvia SIA Kr.Valdemara 33-8 LV1010 - Riga Lettland	Cardace	2.5 mg 5 mg 10 mg	Tablette	Oral
Litauen	UAB SANOFI-AVENTIS LIETUVA A. Juozapavičiaus g. 6/2 LT-09310 Vilnius Litauen	Cardace	2.5 mg 5 mg 10 mg	Tablette	Oral
Luxemburg	SANOFI-AVENTIS BELGIUM Culliganlaan 1C B-1831 Diegem Belgien	Tritace 1,25 mg, comprimés Tritace 2,5 mg, comprimés Tritace 5 mg, comprimés Tritace 10 mg, comprimés	1.25 mg 2.5 mg 5 mg 10 mg	Tablette	Oral
Luxemburg	SANOFI-AVENTIS BELGIUM Culliganlaan 1C B-1831 Diegem Belgien	Tritace	10 mg	Kapsel	Oral
Luxemburg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels Belgien	Ramace 1,25 mg Ramace 2,5 mg Ramace 5 mg	1,25 mg 2,5 mg 5 mg	Tablette	Oral
Malta	-				
Niederlande	SANOFI-AVENTIS NETHERLANDS B.V. Kampenringweg 45 D-E (toren D en E)	Tritace 1.25 Tritace 2.5 Tritace 5 Tritace 10	1.25 mg 2.5 mg 5 mg 10 mg	Tablette	Oral

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>(Phantasiebezeichnung) Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
	NL-2803 PE Gouda Niederlande P.O. Box 2043 NL-2800 BD Gouda Niederlande				
Niederlande	SANOFI-AVENTIS NETHERLANDS B.V. Kampenringweg 45 D-E (toren D en E) NL-2803 PE Gouda Niederlande	Tritace 1.25 Tritace 2.5 Tritace 5 Tritace 10	1.25 mg 2.5 mg 5 mg 10 mg	Kapsel	Oral
Norwegen	SANOFI-AVENTIS NORGE AS Strandveien 15 P.O.Box 133 NO-1325 Lysaker Norwegen	Triatec	1.25 mg 2.5 mg 5 mg 10 mg	Tablette	Oral
Norwegen	SANOFI-AVENTIS NORGE AS Strandveien 15 P.O.Box 133 NO-1325 Lysaker Norwegen	Triatec	10 mg	Kapsel	Oral
Norwegen	WINTHROP MEDICAMENTS 1-13 Boulevard Romain Rolland F-75159 Paris, Cedex 14 Frankreich	Ramipril winthrop	1.25 mg 2.5 mg 5 mg 10 mg	Tablette	Oral
Polen	SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH D-65926 Frankfurt am Main Deutschland	Tritace 2.5 Tritace 5 Tritace 10	2.5 mg 5 mg 10 mg	Tablette	Oral
Portugal	Sanofi-Aventis Produtos Farmacêuticos, s.a. Empreendimento Lagoas Park,	Triatec	2.5 mg 5 mg 10 mg	Tablette	Oral

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>(Phantasiebezeichnung) Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
	Edifício 7 - 3º Piso 2740-244 Porto Salvo Portugal				
Portugal	Sanofi-Aventis Produtos Farmacêuticos, s.a. Empreendimento Lagoas Park, Edifício 7 - 3º Piso 2740-244 Porto Salvo Portugal	Triatec	1.25 mg 2.5 mg 5 mg 10 mg	Kapsel	Oral
Rumänien	AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH Brüningstraße 50 65926 Frankfurt am Main Deutschland	Tritace	2.5 mg 5 mg 10 mg	Tablette	Oral
Rumänien	SC ZENTIVA S.A. Bulevardul Theodor Pallady, nr. 50, sector 3 Bucuresti Rumänien	Zenra 2.5 Zenra 5 Zenra 10	2.5 mg 5 mg 10 mg	Tablette	Oral
Slowakei	SANOFI-AVENTIS SLOVAKIA s.r.o. Žilinská 7-9 81105 Bratislava Slowakei	Tritace	1.25 mg 2.5 mg 5 mg 10 mg	Tablette	Oral
Slowenia	SANOFI-AVENTIS D.O.O. Dunajska cesta 119 1000 Ljubljana Slowenien	Tritace 1,25 mg tablete Tritace 2,5 mg tablete Tritace 5 mg tablete Tritace 10 mg tablete Tritace Startset	1.25 mg 2.5 mg 5 mg 10 mg 2,5 mg/ 5 mg/ 10 mg	Tablette	Oral
Spanien	SANOFI-AVENTIS S.A. Josep Pla 2 08019 Barcelona	Acovil	1.25 mg 2.5 mg 5 mg	Tablette	Oral

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>(Phantasiebezeichnung) Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
	Spanien		10 mg		
Schweden	sanofi-aventis AB Box 14142 167 14 Bromma Schweden	Triatec Triatec H.O.P Triatec Start	1.25 mg 2.5 mg 5 mg 10 mg 2,5 mg/5 mg/10 mg 2,5 mg/5 mg/10 mg	Tablette	Oral
Schweden	WINTHROP MEDICAMENTS 1-13, Boulevard Romain Roland F-75014 Paris Frankreich	Ramipril winthrop	1.25 mg 2.5 mg 5 mg 10 mg	Tablette	Oral
Schweden	AstraZeneca Sverige SE-151 85 Södertälje Schweden	Pramace	1.25 mg 2.5 mg 5 mg 10 mg Start pack (1,25 + 2,5 +5 mg)	Tablette	Oral
Schweden	AstraZeneca Sverige SE-151 85 Södertälje Schweden	Pramace	10 mg	Kapsel	Oral
England	AVENTIS PHARMA LTD 50 Kings Hill Avenue Kings Hill West Malling Kent ME19 4AH Trading as: Sanofi-aventis One Onslow Street Guildford Surrey GU1 4YS England	Tritace 1.25 mg tablets Tritace 2.5 mg tablets Tritace 5 mg Tablets Tritace 10 mg tablets	1.25 mg 2.5 mg 5 mg 10 mg	Tablette	Oral

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>(Phantasiebezeichnung) Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
England	HOECHST MARION ROUSSEL LTD. Denham Uxbridge UB9 5HP Trading as: Aventis Pharma 50 Kings Hill Avenue Kings Hill West Malling Kent ME19 4AH Or Sanofi-aventis One Onslow Street Guildford Surrey GU1 4YS England	Tritace 1.25 mg Tritace 2.5 mg Tritace 5 mg Tritace 10 mg	1.25 mg 2.5 mg 5 mg 10 mg	Kapsel	Oral
England	AVENTIS PHARMA LTD 50 Kings Hill Avenue Kings Hill West Malling Kent ME19 4AH Trading as: Sanofi-aventis One Onslow Street Guildford Surrey GU1 4YS England	Tritace Titration Pack	2.5mg /5mg/10mg	Tablette	Oral
England	AVENTIS PHARMA LTD 50 Kings Hill Avenue Kings Hill West Malling Kent ME19 4AH	Tritace titration pack	2.5 mg 5.0 mg 10 mg	Kapsel	Oral

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>(Phantasiebezeichnung) Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
	Trading as: Sanofi-aventis One Onslow Street Guildford Surrey GU1 4YS England				
England	AVENTIS PHARMA LTD 50 Kings Hill Avenue Kings Hill West Malling Kent ME19 4AH Trading as: Sanofi-aventis One Onslow Street Guildford Surrey GU1 4YS England	Tritace Tablet Titration Pack	2.5mg 5.0mg 10mg	Tablette	Oral

ANHANG II

**WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG DER EMEA
FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNGEN DER MERKMALE DES
ARZNEIMITTELS, DER ETIKETTIERUNG UND DER PACKUNGSBEILAGE**

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

KOMPLETTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG VON TRITACE UND DAMIT VERBUNDENEN BEZEICHNUNGEN (SIEHE ANHANG I)

Tritace enthält Ramipril, einen nicht-sulphydrylhaltigen Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitor (ACE-I) der zweiten Generation. Tritace war Bestandteil der Liste der Produkte zur Harmonisierung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, die von der CMD(h) nach Artikel 30 Absatz 2 der geänderten Fassung der Richtlinie 2001/83/EG erstellt wurde, da sich die Zusammenfassungen der Merkmale des oben erwähnten Arzneimittels in den EU-Mitgliedstaaten, Island und Norwegen unterscheiden.

Kritische Prüfung

Der CHMP prüfte eine Reihe von nicht einheitlichen Abschnitten in den Produktinformationen für Tritace, und es wurde eine überarbeitete Produktinformation angenommen. Die wichtigsten zu harmonisierenden Abschnitte waren: Abschnitt 4.1, 4.2, 4.3, 4.4 und 4.6 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.

4.1 Anwendungsgebiete

Hinsichtlich der derzeitigen Indikation von Ramipril bei Hypertonie gibt es Unterschiede zwischen den EU-Ländern. Der CHMP nahm folgende harmonisierte Indikation an: *„Behandlung von Hypertonie“*.

Was das Anwendungsgebiet Herzinsuffizienz anbelangte, schlug der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen folgenden Wortlaut vor: *„Behandlung von Stauungsinsuffizienz“*. Unter Berücksichtigung der früheren Harmonisierungsverfahren für Enalapril, Perindopril und Lisinopril nahm der CHMP die harmonisierte Indikation an: *„Behandlung von symptomatischer Herzinsuffizienz“*.

Die Indikation zur kardiovaskulären Prophylaxe wird nur durch die Ergebnisse der HOPE-Studie gerechtfertigt. Dagegen gibt es bei den Ergebnissen aus verschiedenen Studien (HOPE, EUROPA, PEACE und PART 2) Unterschiede.

Die Berichterstatter sind der Ansicht, dass sich eine geänderte Formulierung der unteren Altersgrenze von 55 Jahren empfiehlt. Der selektive Einschluss eines sekundären Endpunktes – Mortalität jedweder Ursache – wird nicht empfohlen.

Der CHMP nahm folgenden Wortlaut an:

„Kardiovaskuläre Prophylaxe: Verringerung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität bei Patienten mit: i) manifester atherothrombotischer kardiovaskulärer Krankheit (koronare Herzkrankheit oder Schlaganfall oder periphere Gefäßkrankheit in der Anamnese) oder ii) Diabetes mit mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor“.

Die wichtigste Nichtübereinstimmung ergab sich bezüglich der Indikation Nephroprotektion.

Schlussendlich stimmte der CHMP folgender Indikation zu: *„Behandlung von Nierenkrankheiten - Beginnende glomeruläre diabetische Nephropathie, definiert durch das Vorhandensein von Mikroalbuminurie*

- Manifeste glomeruläre diabetische Nephropathie, definiert durch Makroproteinurie, bei Patienten mit mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor

- Manifeste glomeruläre nicht-diabetische Nephropathie, definiert durch das Vorhandensein von Makroproteinurie ≥ 3 g/Tag“

Die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagene Indikation *„Sekundäre Prävention nach MI bei Patienten mit Herzinsuffizienz“* war auf der Grundlage der AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy)-Studie gerechtfertigt.

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Daten nahm der CHMP folgende Indikation an:

„Sekundäre Prävention nach akutem Myokardinfarkt: Verringerung der Mortalität in der akuten Phase des Myokardinfarktes bei Patienten mit klinischen Anzeichen einer Herzinsuffizienz bei Einleitung der Behandlung >48 Stunden nach dem akuten Myokardinfarkt“.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Hypertonie

Die Dosis muss entsprechend dem Patientenprofil (siehe Abschnitt 4.4) und der Blutdruckkontrolle individuell festgelegt werden.

Tritace und damit verbundene Bezeichnungen kann als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Klassen von Antihypertonika verwendet werden.

Kardiovaskuläre Prophylaxe

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schlug auf der Basis internationaler Leitlinien folgenden Wortlaut vor: *„Anstelle einer Erhöhung der Dosis auf über 5 mg Tritace und damit verbundene Bezeichnungen pro Tag kann die Ergänzung mit einem anderen Arzneimittel, beispielsweise mit einem Diuretikum oder einem Calciumantagonisten, in Erwägung gezogen werden“.* Der CHMP war übereinstimmend der Ansicht, dass die Richtigkeit dieses letzten Satzes fraglich ist und dass keine substanzspezifischen Daten vorgelegt wurden, und löschte daher diesen Hinweis.

Der zeitliche Rahmen für die Dosisescalation von 2 auf 4 Wochen erscheint ausgehend von der individuellen Variabilität angemessen.

Der CHMP stimmte Folgendem zu:

„Die Dosis muss entsprechend dem Patientenprofil (siehe Abschnitt 4.4) und der Blutdruckkontrolle individuell festgelegt werden. Tritace und damit verbundene Bezeichnungen kann als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Klassen von Antihypertonika verwendet werden“.

Behandlung von Nierenkrankheiten

Der CHMP war mit der empfohlenen Anfangsdosis von 1,25 mg Tritace einmal täglich bei Patienten mit Diabetes und Mikroalbuminurie einverstanden. Bei Patienten mit Diabetes und mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor sollte die Anfangsdosis 2,5 mg einmal täglich betragen. Bei Patienten mit nicht-diabetischer Nephropathie und Makroproteinurie ≥ 3 g/Tag beträgt die empfohlene Anfangsdosis 1,25 mg Tritace einmal täglich.

Symptomatische Herzinsuffizienz

In allen Ländern, in denen die Indikation Stauungsinsuffizienz genehmigt worden ist, beträgt die empfohlene Anfangsdosis 0,25 mg pro Tag und die zulässige Höchstdosis 10 mg pro Tag. In den meisten Ländern wird die Dosis alle 1 bis 2 Wochen verdoppelt, ausgenommen in Ungarn, wo dies alle 2 bis 3 Wochen erfolgt.

Die Vorschläge sind mit einigen Verbesserungen akzeptabel. Schlussendlich stimmte der CHMP Folgendem zu:

„Bei Patienten unter stabiler Behandlung mit Diuretika beträgt die empfohlene Anfangsdosis 1,25 mg pro Tag. Tritace und damit verbundene Bezeichnungen ist durch Verdoppelung der Dosis alle ein bis zwei Wochen bis zu einer Tageshöchstdosis von 10 mg zu titrieren. Die Dosis sollte nach Möglichkeit auf zwei Anwendungen pro Tag verteilt werden“.

Sekundäre Prävention nach akutem Myokardinfarkt

In allen Ländern, in denen die Indikation „nach Myokardinfarkt“ genehmigt worden ist, beträgt die empfohlene Anfangsdosis 2,5 mg zweimal täglich. In 6 Ländern beträgt die Anfangsdosis jedoch 1,25 mg bis 2,5 mg zweimal täglich. Die Tageshöchstdosis beträgt 10 mg. Die Dosistitrationsstufen und die Zieldosis basieren auf dem Ergebnis der AIRE-Studie. Zur Rechtfertigung der Einleitung der Therapie innerhalb von 24 Stunden nach einem Myokardinfarkt (MI) in der niedrigsten Dosis von 1,25 mg pro Tag (die Anfangsdosis bei der Indikation Herzinsuffizienz) unter der Voraussetzung einer stabilen Hämodynamik beruft sich der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen auf zahlreiche Belege für die Anwendung von ACE-I in den ersten 24 Stunden nach einem akuten MI in

internationalen Empfehlungen und auf den Präzedenzfall in Zusammenhang mit dem Wortlaut bei der Genehmigung von Lisinopril.

Der CHMP stimmte in Anbetracht des Fehlens substanzspezifischer Belegdaten aus diesem 24-Stunden-Intervall nach Myokardinfarkt Folgendem zu:

„Bei einem klinisch und hämodynamisch stabilen Patienten beträgt die Anfangsdosis 48 Stunden nach einem Myokardinfarkt 2,5 mg zweimal täglich für die Dauer von drei Tagen. Wird die Anfangsdosis von 2,5 mg nicht vertragen, sollte zwei Tage lang zweimal täglich eine Dosis von 1,25 mg gegeben werden, bevor die Dosis auf 2,5 mg und 5 mg zweimal täglich erhöht wird. Kann die Dosis nicht auf 2,5 mg zweimal täglich erhöht werden, ist die Behandlung abzusetzen.“

(Vgl. die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels hinsichtlich der Titration und der Erhaltungsdosis.)

4.3 Gegenanzeigen

In mindestens einer lokalen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels gibt es Gegenanzeigen. Zusammenfassend sollten die Angaben zu Schwangerschaft und Stillzeit entsprechend den Empfehlungen der Pharmakovigilanz-Arbeitsgruppe (Pharmacovigilance Working Party, PhVWP) über ACE-I geändert werden.

Den Gegenanzeigen ist Folgendes hinzuzufügen:

Ramipril darf nicht bei Patienten mit instabiler Hypertonie oder Hämodynamik angewendet werden.

Der CHMP nahm folgende Gegenanzeigen an:

- *„Überempfindlichkeit gegen Ramipril, gegen einen der sonstigen Bestandteile oder einen anderen ACE-Inhibitor (siehe Abschnitt 6.1)*
- *Angeborenes oder idiopathisches Angioödem in der Anamnese*
- *Extrakorporale Behandlungen, die zum Kontakt zwischen Blut und negativ geladenen Flächen führen (siehe Abschnitt 4.5)*
- *Erhebliche bilaterale Stenose der Nierenarterie oder Stenose der Nierenarterie in einer einzelnen funktionsfähigen Niere*
- *Schwangerschaft im 2. und 3. Trimester (siehe Abschnitt 4.4 und 4.6)“*

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Der CHMP nahm folgenden Wortlaut zur Implementierung in diesem Abschnitt an:

- *„Nierenfunktionsbeeinträchtigung: Der Warnhinweis sollte über die Behandlung von Patienten mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung hinaus auf das Risiko einer späteren Nierenfunktionsbeeinträchtigung, auf Risikofaktoren und auf die Erforderlichkeit eines vorzeitigen Behandlungsabbruches erweitert werden.*
- *Agranulozytose: Der Warnhinweis sollte auf Knochenmarkdepression und andere Auswirkungen auf das Blut erweitert werden.*
- *In der Zielpopulation in der AIRE-Studie traten Hypotonie und Nierenfunktionsstörung nach akutem Myokardinfarkt bei Anwendung von Ramipril häufiger auf als in der Kontrollgruppe (Placebo).*
- *Transiente oder persistierende Herzinsuffizienz nach MI.*
- *Überwachung der Nierenfunktion.*
- *Bei Anwendung von ACE-Inhibitoren ist Husten aufgetreten. Der Husten ist typischerweise nicht-produktiv, persistierend und klingt nach Absetzen der Therapie ab. Im Rahmen der Differenzialdiagnose eines Hustens ist ein durch ACE-Inhibitor verursachter Husten in Betracht zu ziehen“.*

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Übereinstimmend mit dem Wortlaut der PhVWP zur Anwendung von ACE-I während einer Schwangerschaft empfahl der CHMP eine Gegenanzeige nur für das zweite und dritte Trimester der Schwangerschaft. Das Unternehmen stellte diese Ansicht jedoch infrage und schlug basierend auf Daten aus dem Ramipril-Schwangerschaftsregister eine Gegenanzeige während der gesamten Schwangerschaft vor.

Der von der PhVWP beschlossene Text dieses Warnhinweises enthält keine Befürwortung bzw. keinen Vorschlag zur Anwendung von ACE-Inhibitoren während des ersten Schwangerschaftstrimesters. Vielmehr sollte der verschreibende Arzt nach Feststellung der

Schwangerschaft den ACE-Inhibitor absetzen und die Behandlung der Patientin gegebenenfalls so bald wie möglich auf ein anderes Antihypertonikum umstellen. Diese Änderung des Wortlautes soll sicherstellen, dass dieser nicht als für einen umgehenden künstlichen Schwangerschaftsabbruch sprechend verstanden wird, da ein solcher durch die bislang gewonnene klinische Erfahrung nicht gerechtfertigt wäre.

Schlussendlich nahm der CHMP einen entsprechend der Formulierung der PhVWP harmonisierten Wortlaut zur Anwendung von ACE-I bei einer Schwangerschaft an. Der CHMP nahm somit einen harmonisierten Wortlaut entsprechend den Empfehlungen der PhVWP an.

BEGRÜNDUNG FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS, DER ETIKETTIERUNG UND DER PACKUNGSBEILAGE

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Zweck des Verfahrens war die Harmonisierung der Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage.

- Die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierungen und Packungsbeilagen wurden auf der Grundlage der eingereichten Dokumentation und der wissenschaftlichen Erörterung innerhalb des Ausschusses geprüft.

hat der CHMP die Änderung der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen für Tritace und damit verbundene Bezeichnungen (siehe Anhang I), deren Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage in Anhang III enthalten sind, empfohlen.

ANHANG III

**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS,
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

1 BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TRITACE und zugehörige Namen (siehe Annex I) 1,25 mg Tabletten

TRITACE und zugehörige Namen (siehe Annex I) 2,5 mg Tabletten

TRITACE und zugehörige Namen (siehe Annex I) 5 mg Tabletten

TRITACE und zugehörige Namen (siehe Annex I) 10 mg Tabletten

TRITACE und zugehörige Namen (siehe Annex I) 1,25 mg Hartkapseln

TRITACE und zugehörige Namen (siehe Annex I) 2,5 mg Hartkapseln

TRITACE und zugehörige Namen (siehe Annex I) 5 mg Hartkapseln

TRITACE und zugehörige Namen (siehe Annex I) 10 mg Hartkapseln

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

2 QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

[ist national auszufüllen]

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3 DARREICHUNGSFORM

Tablette

Hartkapsel

[ist national auszufüllen]

4 KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Behandlung der Hypertonie.

- Kardiovaskuläre Prävention: Senkung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität bei Patienten mit:

- manifester atherothrombotischer kardiovaskulärer Erkrankung (vorausgegangene koronare Herzerkrankung oder zerebraler Insult oder periphere arterielle Verschlusskrankheit) oder
- Diabetes und zusätzlich mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor (siehe Abschnitt 5.1).

- Behandlung von Nierenerkrankungen:

- Beginnende glomeruläre diabetische Nephropathie mit Mikroalbuminurie,
- Manifeste glomeruläre diabetische Nephropathie mit Makroproteinurie bei Patienten mit mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor (siehe Abschnitt 5.1),
- Manifeste glomeruläre nicht diabetische Nephropathie mit Makroproteinurie ≥ 3 g/Tag (siehe Abschnitt 5.1).

- Behandlung der symptomatischen Herzinsuffizienz.

- Sekundäre Prävention nach akutem Myokardinfarkt: Reduktion der Mortalität ab der Akutphase eines Myokardinfarkts bei Patienten mit klinischen Anzeichen einer Herzinsuffizienz, wobei die Therapie mehr als 48 Stunden nach dem akuten Myokardinfarkt begonnen wird.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Zum Einnehmen.

Es wird empfohlen, TRITACE täglich zur selben Tageszeit einzunehmen.

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

TRITACE muss mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden. Es darf nicht zerkaut oder zerstoßen werden.

Erwachsene

Mit Diuretika behandelte Patienten

Zu Beginn der Therapie mit TRITACE kann es zu einer Hypotonie kommen; bei Patienten unter Diuretika ist die Wahrscheinlichkeit höher. In diesem Fall ist Vorsicht geboten, da bei diesen Patienten ein Flüssigkeits- und/oder Salzverlust bestehen kann.

Falls möglich, sollte das Diuretikum 2 bis 3 Tage vor Beginn der Therapie mit TRITACE abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

Hypertonie

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

TRITACE kann als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Antihypertensiva verabreicht werden.

Anfangsdosis

Die Behandlung mit TRITACE sollte einschleichend begonnen werden. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 2,5 mg täglich.

Bei Patienten mit erhöhter Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems kann es nach Einnahme der Anfangsdosis zu einem übermäßigen Blutdruckabfall kommen. Bei diesen Patienten wird eine Anfangsdosis von 1,25 mg empfohlen. Die Behandlung sollte unter medizinischer Überwachung eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Dosiseinstellung und Erhaltungsdosis

Die Dosis kann in Intervallen von zwei bis vier Wochen verdoppelt werden, um die Zielvorgabe des Blutdrucks schrittweise zu erreichen. Die zulässige Höchstdosis TRITACE beträgt 10 mg täglich. Die Dosis wird üblicherweise einmal täglich eingenommen.

Kardiovaskuläre Prävention

Anfangsdosis

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 2,5 mg TRITACE einmal täglich.

Dosiseinstellung und Erhaltungsdosis

Die Dosis wird abhängig von der Verträglichkeit des Wirkstoffs schrittweise gesteigert. Empfohlen wird eine Dosisverdoppelung nach ein bis zwei Behandlungswochen und – nach weiteren zwei bis drei Wochen – eine Erhöhung auf die angestrebte Erhaltungsdosis von 10 mg TRITACE einmal täglich.

Siehe auch die Dosierung bei Patienten unter Diuretika weiter oben.

Behandlung von Nierenerkrankungen

Patienten mit Diabetes und Mikroalbuminurie:

Anfangsdosis

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 1,25 mg TRITACE einmal täglich.

Dosiseinstellung und Erhaltungsdosis

Die Dosis wird abhängig von der Verträglichkeit des Wirkstoffs schrittweise gesteigert. Empfohlen wird eine Verdoppelung der einmal täglich verabreichten Dosis auf 2,5 mg nach zwei Wochen und auf 5 mg nach weiteren zwei Wochen.

Patienten mit Diabetes und zusätzlich mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor:

Anfangsdosis

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 2,5 mg TRITACE einmal täglich.

Dosiseinstellung und Erhaltungsdosis

Die Dosis wird abhängig von der Verträglichkeit des Wirkstoffs schrittweise gesteigert. Empfohlen wird eine Verdopplung der Tagesdosis auf 5 mg TRITACE nach ein bis zwei Wochen und dann auf 10 mg TRITACE nach weiteren zwei bis drei Wochen. Die angestrebte Tagesdosis beträgt 10 mg.

Patienten mit nicht diabetischer Nephropathie und einer Makroproteinurie > 3 g/Tag:

Anfangsdosis

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 1,25 mg TRITACE einmal täglich.

Dosiseinstellung und Erhaltungsdosis

Die Dosis wird abhängig von der Verträglichkeit des Wirkstoffs schrittweise gesteigert. Empfohlen wird eine Verdoppelung der einmal täglich verabreichten Dosis auf 2,5 mg nach zwei Wochen und auf 5 mg nach weiteren zwei Wochen.

Symptomatische Herzinsuffizienz

Anfangsdosis

Die empfohlene Anfangsdosis für auf Diuretika eingestellte Patienten beträgt 1,25 mg täglich.

Dosiseinstellung und Erhaltungsdosis

TRITACE sollte durch Verdoppelung der Dosis alle ein bis zwei Wochen bis auf eine Tageshöchstdosis von 10 mg eingestellt werden. Es empfiehlt sich, die Dosis auf zwei Gaben täglich aufzuteilen.

Sekundäre Prävention nach akutem Myokardinfarkt mit Herzinsuffizienz

Anfangsdosis

Die Anfangsdosis beträgt 2,5 mg zweimal täglich und wird klinisch und hämodynamisch stabilen Patienten 48 Stunden nach dem Myokardinfarkt drei Tage lang verabreicht. Wird die Anfangsdosis von 2,5 mg nicht vertragen, so sollte zwei Tage lang eine Dosis von 1,25 mg zweimal täglich verabreicht werden, ehe die Dosis auf 2,5 mg und 5 mg zweimal täglich erhöht wird. Ist eine

Dosissteigerung auf 2,5 mg zweimal täglich nicht möglich, muss die Behandlung abgebrochen werden.

Siehe auch die Dosierung bei Patienten unter Diuretika weiter oben.

Dosiseinstellung und Erhaltungsdosis

Die Tagesdosis wird anschließend durch Verdoppelung der Dosis in Intervallen von ein bis drei Tagen bis zum Erreichen der angestrebten Erhaltungsdosis von 5 mg zweimal täglich gesteigert.

Die Erhaltungsdosis wird, wenn möglich, auf zwei Gaben pro Tag verteilt.

Ist eine Dosissteigerung auf 2,5 mg zweimal täglich nicht möglich, muss die Behandlung abgebrochen werden. Die Erfahrung bei der Behandlung von Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA IV) unmittelbar nach einem Myokardinfarkt ist begrenzt. Wenn entschieden wird, solche Patienten zu behandeln, werden eine Anfangsdosis von 1,25 mg einmal täglich und besondere Vorsicht bei jeder Dosissteigerung empfohlen.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die Tagesdosis von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollte anhand der Kreatinin-Clearance (siehe Abschnitt 5.2) bestimmt werden.

- Bei einer Kreatinin-Clearance von ≥ 60 ml/min ist eine Anpassung der Anfangsdosis (2,5 mg/Tag) nicht erforderlich; die Tageshöchstdosis beträgt 10 mg.
- Bei einer Kreatinin-Clearance von 30-60 ml/min ist eine Anpassung der Anfangsdosis (2,5 mg/Tag) nicht erforderlich; die Tageshöchstdosis beträgt 5 mg.
- Bei einer Kreatinin-Clearance von 10-30 ml/min beträgt die Anfangsdosis 1,25 mg/Tag, die Tageshöchstdosis 5 mg.
- Hypertensive Patienten unter Hämodialyse: Ramipril ist kaum dialysierbar; die Anfangsdosis beträgt 1,25 mg/Tag, die Tageshöchstdosis 5 mg; das Arzneimittel sollte wenige Stunden nach Abschluss der Hämodialyse verabreicht werden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (siehe Abschnitt 5.2)

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion darf die Behandlung mit TRITACE nur unter strenger medizinischer Überwachung eingeleitet werden, die Tageshöchstdosis beträgt 2,5 mg TRITACE.

Ältere Patienten

Insbesondere bei sehr alten und gebrechlichen Patienten sollte die Anfangsdosis niedriger sein und die anschließende Dosiseinstellung allmählicher vorgenommen werden, da die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen höher ist. Es sollte eine niedrigere Anfangsdosis von 1,25 mg Ramipril erwogen werden.

Kinder

TRITACE wird für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren aufgrund nicht ausreichender Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit nicht empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, einen der sonstigen Bestandteile oder andere ACE-Hemmer (ACE = Angiotensin Converting Enzyme) (siehe Abschnitt 6.1)
- Angioneurotisches Ödem in der Vorgeschichte (hereditär, idiopathisch oder früheres Angioödem aufgrund der Einnahme von ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (AIIRAs))
- Extrakorporale Behandlungen, bei denen es zu einem Kontakt zwischen Blut und negativ geladenen Oberflächen kommt (siehe Abschnitt 4.5)
- Signifikante beidseitige Nierenarterienstenose oder Nierenarterienstenose bei nur einer funktionsfähigen Niere

- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimenon (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Ramipril darf nicht bei hypotensiven oder hämodynamisch instabilen Patienten angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Patientengruppen

Schwangerschaft: Eine Therapie mit ACE-Hemmern wie Ramipril oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIRAs) sollte während einer Schwangerschaft nicht begonnen werden. Sofern die Fortsetzung der Behandlung mit einem ACE-Hemmer/AIIRA nicht als unumgänglich angesehen wird, sollte vor einer geplanten Schwangerschaft auf eine alternative antihypertensive Behandlung umgestellt werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft besitzt. Sobald eine Schwangerschaft diagnostiziert wurde, sollte die Behandlung mit ACE-Hemmern/AIIRAs sofort abgesetzt und, falls erforderlich, mit einer alternativen antihypertensiven Behandlung begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

○ *Patienten mit hohem Hypotonierisiko*

- Patienten mit erhöhter Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems

Bei Patienten mit erhöhter Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems besteht das Risiko eines plötzlichen ausgeprägten Blutdruckabfalls und einer Verschlechterung der Nierenfunktion aufgrund der ACE-Hemmung. Dies gilt insbesondere, wenn ein ACE-Hemmer zum ersten Mal oder erstmals gleichzeitig mit einem Diuretikum verabreicht wird oder bei der ersten Dosissteigerung. Eine signifikante Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, die eine ärztliche Überwachung mit Kontrolle des Blutdrucks erfordert, ist z. B. bei folgenden Patienten zu erwarten:

- Patienten mit schwerer Hypertonie
- Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz
- Patienten mit hämodynamisch relevanter linksventrikulärer Ein- oder Ausflussbehinderung (z. B. Aorten- oder Mitralklappenstenose)
- Patienten mit einseitiger Nierenarterienstenose und einer zweiten funktionsfähigen Niere
- Patienten mit manifestem oder latentem Flüssigkeits- oder Salzverlust (einschließlich Patienten unter Diuretika)
- Patienten mit Leberzirrhose und/oder Aszites
- Patienten, bei denen ein größerer operativer Eingriff durchgeführt wird oder 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).

- Transiente oder persistierende Herzinsuffizienz nach Myokardinfarkt

- Patienten mit dem Risiko einer Myokard- oder Zerebralischämie bei akuter Hypotonie

In der Anfangsphase der Behandlung muss der Patient sorgfältig ärztlich überwacht werden.

○ *Ältere Patienten*

Siehe Abschnitt 4.2.

Operationen

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

Kontrolle der Nierenfunktion

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

Kontrolle. Insbesondere bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz oder nach Nierentransplantation besteht das Risiko einer Einschränkung der Nierenfunktion.

Angioneurotische Ödeme

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

Bei Auftreten eines angioneurotischen Ödems ist die Behandlung mit TRITACE abzubrechen. Es ist sofort eine Notfallbehandlung einzuleiten. Der Patient ist mindestens 12 bis 24 Stunden zu beobachten und erst nach vollständigem Rückgang der Symptome zu entlassen.

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

Anaphylaktische Reaktionen während einer Hyposensibilisierung

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

Hyperkaliämie

Bei einigen Patienten unter ACE-Hemmern, wie TRITACE, wurde das Auftreten einer Hyperkaliämie beobachtet. Zu Patienten, bei denen das Risiko einer Hyperkaliämie besteht, gehören Patienten mit Niereninsuffizienz, Ältere (> 70 Jahre), nicht oder unzureichend behandelte Diabetiker oder Patienten, die Kaliumsalze, Kalium sparende Diuretika und andere Wirkstoffe, die das Serumkalium erhöhen, anwenden, oder Patienten mit Dehydratation, akuter kardialer Dekompensation oder metabolischer Acidose. Wenn eine gleichzeitige Einnahme der oben genannten Substanzen angebracht ist, ist eine regelmäßige Kontrolle des Serumkaliums notwendig (siehe Abschnitt 4.5).

Neutropenie/Agranulozytose

Neutropenie/Agranulozytose sowie Thrombozytopenie und Anämie wurden selten beobachtet, auch über Knochenmarkdepression wurde berichtet. Zur Erkennung einer möglichen Leukopenie wird eine Kontrolle der Leukozytenwerte empfohlen. Eine häufigere Überwachung ist ratsam in der Anfangsphase der Behandlung sowie bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, bei Patienten mit gleichzeitig bestehender Kollagenose (z.B. Lupus erythematodes oder Sklerodermie) und allen Patienten, die gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln behandelt werden, die Veränderungen des Blutbildes verursachen können (siehe Abschnitte 4.5 and 4.8).

Ethnische Unterschiede

ACE-Hemmer verursachen bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe häufiger angioneurotische Ödeme als bei Patienten mit nicht schwarzer Hautfarbe.

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

Husten

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kontraindizierte Kombinationen

Extrakorporale Behandlungen, bei denen es zu einem Kontakt zwischen Blut und negativ geladenen Oberflächen kommt, wie Hämodialyse oder Hämofiltration mit bestimmten High-Flux-Membranen

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

Kombinationen, die besondere Vorsicht erfordern

Kaliumsalze, Heparin, Kalium sparende Diuretika und andere Wirkstoffe, die das Serumkalium erhöhen (wie Angiotensin-II-Antagonisten, Trimethoprim, Tacrolimus, Ciclosporin): Es kann zum Auftreten einer Hyperkaliämie kommen. Daher muss das Serumkalium engmaschig überwacht werden.

Antihypertensiva (z. B. Diuretika) und andere Blutdruck senkende Wirkstoffe (z. B. Nitrate, trizyklische Antidepressiva, Anästhetika, akute Alkoholaufnahme, Baclofen, Alfuzosin, Doxazosin, Prazosin, Tamsulosin, Terazosin): mögliche Verstärkung des Risikos eines Blutdruckabfalls (siehe Abschnitt 4.2 über Diuretika).

Vasopressorische Sympathomimetika und andere Wirkstoffe (z. B. Isoproterenol, Dobutamin, Dopamin, Epinephrin), die die antihypertensive Wirkung von TRITACE schwächen können: Eine regelmäßige Kontrolle des Blutdrucks ist empfehlenswert.

Allopurinol, Immunsuppressiva, Kortikosteroide, Procainamid, Zytostatika und andere Substanzen, die das Blutbild verändern können: erhöhte Wahrscheinlichkeit hämatologischer Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4).

Lithiumsalze: ACE-Hemmer können die Lithiumausscheidung herabsetzen, so dass die toxische Wirkung von Lithium zunehmen kann. Es ist eine regelmäßige Kontrolle des Lithiumserumspiegels erforderlich.

Antidiabetika, einschließlich Insulin: Es kann zu einer Hypoglykämie kommen. Eine regelmäßige Kontrolle des Blutzuckerspiegels ist empfehlenswert.

Nichtsteroidale Antiphlogistika und Acetylsalicylsäure: Eine Verminderung der antihypertensiven Wirkung von TRITACE ist zu erwarten. Außerdem kann die gleichzeitige Behandlung mit ACE-Hemmern und NSAIDs das Risiko einer Nierenfunktionsstörung und eines Anstiegs des Serumkaliumspiegels erhöhen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

TRITACE wird während des ersten Schwangerschaftstrimenons nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4) und ist kontraindiziert während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenons (siehe Abschnitt 4.3).

Die epidemiologische Evidenz bezüglich des Teratogenitätsrisikos nach Exposition mit ACE-Hemmern im ersten Schwangerschaftstrimenon ist nicht schlüssig, jedoch kann ein leicht erhöhtes Risiko nicht ausgeschlossen werden. Außer wenn die Fortsetzung der Behandlung mit dem ACE-Hemmer als unumgänglich angesehen wird, sollte vor einer geplanten Schwangerschaft auf eine alternative antihypertensive Behandlung umgestellt werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft besitzt. Sobald eine Schwangerschaft diagnostiziert wurde, sollte die Behandlung mit dem ACE-Hemmer sofort abgesetzt und falls erforderlich mit einer alternativen Behandlung begonnen werden.

Es ist bekannt, dass die Therapie mit einem ACE-Hemmer/Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (AIIRA) im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenon beim Menschen fetotoxisch wirkt (Nierenfunktionsstörung, Oligohydramnion, Verlangsamung der Schädelossifikation) und beim Neugeborenen toxische Wirkungen (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) auslösen kann (siehe auch Abschnitt 5.3 „Präklinische Daten zur Sicherheit“). Sollte es ab dem zweiten Schwangerschaftstrimenon zu einer Exposition mit einem ACE-Hemmer gekommen sein, werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen. Neugeborene, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, müssen engmaschig im Hinblick auf eine Hypotonie, Oligurie und Hyperkaliämie überwacht werden (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4). Da keine hinreichenden Daten über die Verwendung von Ramipril während der Stillzeit vorliegen (siehe Abschnitt 5.2), wird Ramipril in der Stillzeit nicht empfohlen. Alternative Behandlungen mit etabliertem Sicherheitsprofil für die Anwendung während der Stillzeit sind vorzuziehen, insbesondere beim Stillen von Neu- oder Frühgeborenen.

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

Einige Nebenwirkungen (z. B. Symptome eines niedrigen Blutdrucks, wie Schwindel) können die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit des Patienten einschränken und stellen somit in Situationen, in denen diese Fähigkeiten von besonderer Bedeutung sind (z. B. Führen eines Fahrzeugs oder Bedienen von Maschinen), ein Risiko dar.

Dies gilt insbesondere zu Beginn der Behandlung oder bei einem Wechsel des Präparats. Das Führen eines Fahrzeugs oder Bedienen von Maschinen ist mehrere Stunden nach der ersten Dosis oder nachfolgenden Dosiserhöhungen nicht ratsam.

4.8 Nebenwirkungen

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

Bei 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.

	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<i>Herz- erkrankungen</i>		Myokardischämie, einschl. Angina pectoris oder Myokardinfarkt, Tachykardie, Arrhythmie, Palpitationen, periphere Ödeme			
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>		Eosinophilie	Rückgang der Leukozytenzahl (einschließlich Neutropenie oder Agranulozytose)		Knochenmarkdepression, Panzytopenie, hämolytische Anämie

			oder der Erythrozytenzahl, verringerte Hämoglobinwerte, Rückgang der Thrombozytenzahl		
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Kopfschmerzen, Schwindel	Vertigo, Parästhesien, Verlust des Geschmackssinns, Geschmacksstörungen	Tremor, Gleichgewichtsstörungen		Zerebrale Ischämie, einschl. ischämischer Schlaganfall und transitorischer ischämischer Attacken, Beeinträchtigung der psychomotorischen Fähigkeiten, Gefühl des Brennens, Geruchsstörungen
<i>Augenerkrankungen</i>		Sehstörungen, einschließlich verschwommenes Sehen	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, einschl. Verschlechterung eines Asthma bronchiale, Schwellungen der Nasenschleimhaut			
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Entzündungen des Magen-Darm-Traktes, Verdauungsstörungen, Bauchschmerzen, Dyspepsie, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen	Pankreatitis (in Ausnahmefällen mit Todesfolge), Anstieg der Pankreasenzyme, angioneurotische Ödeme des Dünndarms, Schmerzen im Oberbauch einschl. Gastritis, Obstipation, Mundtrockenheit	Glossitis		Stomatitis aphtosa
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>		Nierenfunktionsstörungen, einschl. akutes Nierenversagen, gesteigerte Diurese, Verschlechterung einer			

		vorbestehenden Proteinurie, Anstieg von Serumharnstoff, Anstieg von Serumkreatinin			
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	Exanthem, insbesondere makulopapulös	Angioneurotische Ödeme; in Ausnahmefällen kann die Atemwegsobstruktion aufgrund der Angioödeme tödlich sein, Pruritus, Hyperhidrose	Exfoliative Dermatitis, Urtikaria, Onycholyse	Photosensibilität	Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, Pemphigus, Verschlimmerung einer Psoriasis, psoriasiforme Dermatitis, pemphigoides oder lichenoides Exanthem oder Enanthem, Alopezie
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	Muskelkrämpfe, Myalgie	Arthralgie			
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	Anstieg des Serumkaliums	Anorexie, Appetitlosigkeit			Abfall des Serumnatriums
<i>Gefäß-erkrankungen</i>	Hypotonie, orthostatischer Blutdruckabfall, Synkope	Flush	Gefäßstenose, Hypoperfusion, Vaskulitis		Raynaud-Syndrom
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs-ort</i>	Brustschmerzen, Müdigkeit	Fieber	Asthenie		
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>					Anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen, Anstieg antinukleärer

					Antikörper
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>		Erhöhung von Leberenzymen und/oder konjugiertem Bilirubin	Cholestatische Gelbsucht, Leberzellschäden		Akutes Leberversagen, cholestatische oder zytolytische Hepatitis (in Ausnahmefällen mit Todesfolge)
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>		Vorübergehende erektile Impotenz, verminderte Libido			Gynäkomastie
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>		Depressive Verstimmungen, Angst, Nervosität, Unruhe, Schlafstörungen, einschl. Somnolenz	Verwirrtheit		Aufmerksamkeitsstörungen

4.9 Überdosierung

Zu Symptomen einer Überdosierung von ACE-Hemmern gehören übermäßige Dilatation peripherer Gefäße (mit ausgeprägter Hypotonie, Schock), Bradykardie, Elektrolytstörungen und Nierenversagen. Der Patient muss engmaschig überwacht werden. Die Therapie ist symptomatisch und unterstützend. Zu hilfreichen Maßnahmen gehören eine primäre Detoxifikation (Magenspülung, Gabe eines Adsorptionsmittels) und Maßnahmen zur Wiederherstellung des hämodynamischen Gleichgewichts, wie die Gabe von alpha1-adrenergen Agonisten oder Angiotensin II (Angiotensinamid). Ramiprilat, der aktive Metabolit von Ramipril ist kaum dialysierbar.

5 PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: ACE-Hemmer, rein, ATC-Code: C09AA05.

Wirkmechanismus

Ramiprilat, der aktive Metabolit des Prodrugs Ramipril, hemmt das Enzym Dipeptidylcarboxypeptidase I (auch als Angiotensin-Converting-Enzyme oder Kininase II bekannt). Dieses Enzym katalysiert in Plasma und Gewebe die Umwandlung von Angiotensin I in die vasokonstriktorisch wirkende Substanz Angiotensin II und den Abbau des Vasodilatators Bradykinin. Eine verminderte Bildung von Angiotensin II und die Hemmung des Bradykinin-Abbaus führen zu einer Vasodilatation.

Da Angiotensin II auch die Freisetzung von Aldosteron stimuliert, verursacht Ramiprilat eine Verminderung der Aldosteron-Sekretion. Im Durchschnitt sprachen Hypertoniker mit schwarzer Hautfarbe (afrokaribische Patienten), generell eine hypertensive Population mit niedriger Renin-Aktivität, geringer auf eine Monotherapie mit ACE-Hemmern an als Patienten mit nicht schwarzer Hautfarbe.

Pharmakodynamik

Antihypertensive Eigenschaften:

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

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

Die maximale Blutdruck senkende Wirkung einer kontinuierlichen Behandlung mit Ramipril wird in der Regel nach 3 – 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).

Herzinsuffizienz:

Ramipril ist neben der herkömmlichen Diuretika-Therapie und optionalen Herzglykosiden nachweislich bei Patienten mit Herzinsuffizienz des funktionalen Schweregrads II-IV der NYHA-Klassifikation wirksam. Der Wirkstoff hat eine positive Wirkung auf die kardiale Hämodynamik (Abnahme des links- und rechtsventrikulären Füllungsdrucks, Verringerung des Gesamtwiderstands peripherer Gefäße, Zunahme des Herzminutenvolumens und Verbesserung des Herzindexes). Ramipril verminderte auch die neuroendokrine Aktivierung.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Kardiovaskuläre Prävention/Nephroprotektion

Bei einer placebokontrollierten Präventionsstudie (der HOPE-Studie) erhielten mehr als 9.200 Patienten Ramipril zusätzlich zur Standardtherapie. Eingeschlossen in die Studie wurden Patienten mit einem erhöhten Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung nach entweder atherothrombotischer kardiovaskulärer Erkrankung (vorausgegangene koronare Herzerkrankung oder zerebraler Insult oder periphere arterielle Verschlusskrankheit) oder Diabetes mellitus und zusätzlich mindestens einem Risikofaktor (manifeste Mikroalbuminurie, Hypertonie, erhöhter Gesamtcholesterinspiegel, niedriger HDL-Cholesterinspiegel oder Rauchen).

Die Studie belegt, dass Ramipril die Inzidenz von Myokardinfarkt, kardiovaskulär bedingtem Tod und zerebralem Insult alleine und zusammengefasst (im primären Endpunkt zusammengefasste Ereignisse) signifikant senkt.

Die HOPE-Studie: die wichtigsten Ergebnisse

	Ramipril	Placebo	Relatives Risiko (Konfidenzintervall 95 %)	p-Wert
	%	%		
Alle Patienten	n=4.645	N=4.652		
Im primären Endpunkt zusammengefasste Ereignisse	14,0	17,8	0,78 (0,70-0,86)	<0,001
<i>Myokardinfarkt</i>	9,9	12,3	0,80 (0,70-0,90)	<0,001
<i>Kardiovaskulär bedingter Tod</i>	6,1	8,1	0,74 (0,64-0,87)	<0,001
<i>Zerebraler Insult</i>	3,4	4,9	0,68 (0,56-0,84)	<0,001
Sekundäre Endpunkte				
<i>Tod beliebiger Ursache</i>	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005

<i>Revaskularisierung</i>	16,0	18,3	0,85 (0,77-0,94)	0,002
<i>Krankenhausaufenthalt wegen instabiler Angina</i>	12,1	12,3	0,98 (0,87-1,10)	NS
<i>Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz</i>	3,2	3,5	0,88 (0,70-1,10)	0,25
<i>Diabetes-bedingte Komplikationen</i>	6,4	7,6	0,84 (0,72-0,98)	0,03

In der MICRO-HOPE-Studie, einer genau abgegrenzten Substudie der HOPE-Studie, wurde die Wirkung der zusätzlichen Gabe von 10 mg Ramipril zur bestehenden medizinischen Behandlung im Vergleich zu Placebo bei 3.577 normotonen oder hypertensiven Patienten mit einem Mindestalter von 55 Jahren (keine obere Altersbegrenzung) und mit in der Mehrzahl Diabetes mellitus Typ 2 (und zusätzlich mindestens einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor) untersucht.

Die primäre Analyse ergab, dass 117 (6,5 %) der Teilnehmer unter Ramipril und 149 (8,4 %) unter Placebo eine manifeste Nephropathie entwickelten, was einem RRR (Relative Risikoreduktion) von 24 % entsprach; Konfidenzintervall (KI): 95 % [3-40], p = 0,027.

In der REIN-Studie, einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Parallelgruppenstudie, wurde die Wirkung einer Ramipril-Behandlung auf die Geschwindigkeit der GFR-Abnahme bei 352 normotonen oder hypertensiven Patienten (Alter: 18-70 Jahre) beurteilt, die aufgrund einer chronischen nicht diabetischen Nephropathie an leichter (d. h. mittlere Proteinausscheidung im Harn > 1 und < 3 g/24 h) oder schwerer Proteinurie (≥ 3 g/24 h) litten. Beide Subpopulationen wurden prospektiv stratifiziert.

Die Hauptanalyse der Patienten mit besonders schwerer Proteinurie (vorzeitige Beendigung dieses Stratum aufgrund des positiven Ergebnisses der Ramipril-Gruppe) ergab eine geringere mittlere Geschwindigkeit der GFR-Abnahme pro Monat unter Ramipril als unter Placebo; -0,54 (0,66) verglichen mit -0,88 (1,03) ml/min/Monat, p = 0,038. Der Unterschied zwischen den Gruppen betrug somit 0,34 [0,03-0,65] pro Monat und etwa 4 ml/min/Jahr; 23,1 % der Patienten in der Ramipril-Gruppe erreichten den zusammengefassten sekundären Endpunkt, die Verdoppelung des Ausgangswerts des Serumkreatininspiegels und/oder terminale Niereninsuffizienz (erforderliche Dialyse oder Nierentransplantation), in der Placebogruppe waren es 45,5 % (p = 0,02).

Sekundäre Prävention nach akutem Myokardinfarkt

Die AIRE-Studie umfasste mehr als 2.000 Patienten mit transienten/persistierenden klinischen Anzeichen einer Herzinsuffizienz nach manifestem Myokardinfarkt. Die Behandlung mit Ramipril begann 3 bis 10 Tage nach dem akuten Myokardinfarkt. Die Studie ergab, dass die Mortalität in der Nachbeobachtungsphase von durchschnittlich 15 Monaten bei Patienten unter Ramipril 16,9 %, bei Patienten unter Placebo hingegen 22,6 % betrug. Dies stellt einen absoluten Rückgang der Mortalität von 5,7 % dar und eine Minderung des relativen Risikos von 27 % (KI: 95 % [11-40 %]).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Pharmakokinetik und Metabolisierung

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 – 4 Stunden nach der Einnahme von Ramipril erreicht. Steady-state-Plasmakonzentrationen von Ramiprilat werden nach einmal täglicher Einnahme üblicher Ramipril-Dosen nach etwa 4 Behandlungstagen erreicht.

Verteilung

Die Serumproteinbindung beträgt für Ramipril etwa 73 % und für Ramiprilat etwa 56 %.

Metabolisierung

Ramipril wird fast vollständig zu Ramiprilat sowie dem Diketopiperazinester, der Diketopiperazinsäure und den Glucuroniden von Ramipril und Ramiprilat metabolisiert.

Elimination

Die Ausscheidung der Metaboliten erfolgt vorwiegend renal.

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

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

Nach oraler Verabreichung einer Einzeldosis Ramipril wurden in der Muttermilch weder Ramipril noch dessen Metabolit nachgewiesen. Die Wirkung von wiederholten Dosen ist jedoch nicht bekannt.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.2):

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die renale Ausscheidung von Ramiprilat vermindert, wobei sich die renale Ramiprilat-Clearance proportional zur Kreatinin-Clearance verhält. Daraus resultieren erhöhte Ramiprilat-Plasmakonzentrationen, die langsamer abnehmen als bei Nierengesunden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2):

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion verzögert sich die Aktivierung von Ramipril zu Ramiprilat aufgrund der geringeren Aktivität von hepatischen Esterasen. Diese Patienten weisen erhöhte Ramipril-Serumspiegel auf. Die maximale Plasmakonzentration von Ramiprilat ist bei diesen Patienten jedoch mit der von Lebergesunden identisch.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die orale Gabe von Ramipril bei Nagern und Hunden zeigte keine akute Toxizität.

Studien mit chronischer oraler Gabe bei Ratten, Hunden und Affen ergaben Anzeichen von Elektrolytverschiebungen im Plasma und Blutbildveränderungen bei allen drei Spezies.

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

6 PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

[ist national auszufüllen]

6.2 Inkompatibilitäten

[ist national auszufüllen]

6.3 Dauer der Haltbarkeit

[ist national auszufüllen]

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

[ist national auszufüllen]

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

[ist national auszufüllen]

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7 INHABER DER ZULASSUNG

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

{Name und Anschrift}

{Tel.-Nr.:}

{Fax-Nr.:}

{e-mail:}

8 ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

9 DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

[ist national auszufüllen]

10 STAND DER INFORMATION

[ist national auszufüllen]

ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ÄUSSERE FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TRITACE und zugehörige Namen (siehe Annex I) 1,25 mg Tabletten

TRITACE und zugehörige Namen (siehe Annex I) 2,5 mg Tabletten

TRITACE und zugehörige Namen (siehe Annex I) 5 mg Tabletten

TRITACE und zugehörige Namen (siehe Annex I) 10 mg Tabletten

TRITACE und zugehörige Namen (siehe Annex I) 1,25 mg Hartkapseln

TRITACE und zugehörige Namen (siehe Annex I) 2,5 mg Hartkapseln

TRITACE und zugehörige Namen (siehe Annex I) 5 mg Hartkapseln

TRITACE und zugehörige Namen (siehe Annex I) 10 mg Hartkapseln

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

Ramipril

2. WIRKSTOFF(E)

[ist national auszufüllen]

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

[ist national auszufüllen]

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Tablette

Hartkapsel

[ist national auszufüllen]

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.

Gebrauchsinformation beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

[ist national auszufüllen]

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

{Name und Anschrift}
{Tel.-Nr.:}
{Fax-Nr.:}
{e-mail:}

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

[ist national auszufüllen]

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

[ist national auszufüllen]

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

[ist national auszufüllen]

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TRITACE und zugehörige Namen (siehe Annex I) 1,25 mg Tabletten

TRITACE und zugehörige Namen (siehe Annex I) 2,5 mg Tabletten

TRITACE und zugehörige Namen (siehe Annex I) 5 mg Tabletten

TRITACE und zugehörige Namen (siehe Annex I) 10 mg Tabletten

TRITACE und zugehörige Namen (siehe Annex I) 1,25 mg Kapseln

TRITACE und zugehörige Namen (siehe Annex I) 2,5 mg Kapseln

TRITACE und zugehörige Namen (siehe Annex I) 5 mg Kapseln

TRITACE und zugehörige Namen (siehe Annex I) 10 mg Kapseln

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

Ramipril

2. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

{Name}

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

PACKUNGSBEILAGE

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

TRITACE und zugehörige Namen (siehe Annex I) 1,25 mg Tabletten

TRITACE und zugehörige Namen (siehe Annex I) 2,5 mg Tabletten

TRITACE und zugehörige Namen (siehe Annex I) 5 mg Tabletten

TRITACE und zugehörige Namen (siehe Annex I) 10 mg Tabletten

TRITACE und zugehörige Namen (siehe Annex I) 1,25 mg Kapseln

TRITACE und zugehörige Namen (siehe Annex I) 2,5 mg Kapseln

TRITACE und zugehörige Namen (siehe Annex I) 5 mg Kapseln

TRITACE und zugehörige Namen (siehe Annex I) 10 mg Kapseln

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

Ramipril

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist TRITACE und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von TRITACE beachten?
3. Wie ist TRITACE einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist TRITACE aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST TRITACE UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

TRITACE enthält den Wirkstoff Ramipril. Dieser gehört zur Wirkstoffklasse der ACE-Hemmer (ACE = Angiotensin Converting Enzyme/ Angiotensinkonversionsenzym).

TRITACE wirkt, indem es:

- die körpereigene Produktion von Substanzen reduziert, die den Blutdruck steigen lassen,
- Ihre Blutgefäße entspannt und weiter stellt,
- es dem Herzen erleichtert, Blut durch den Körper zu pumpen.

TRITACE wird angewendet zur:

- Behandlung von Bluthochdruck (Hypertonie),
- Senkung des Risikos, einen Herzinfarkt oder Schlaganfall zu erleiden,
- Senkung des Risikos oder Verlangsamung des Fortschreitens von Nierenfunktionsstörungen (sowohl bei Diabetikern als auch bei Nichtdiabetikern),
- Behandlung einer Herzschwäche, wenn das Herz nicht genug Blut durch den Körper pumpt (Herzinsuffizienz),
- Behandlung im Anschluss an einen Herzinfarkt (Myokardinfarkt) mit der Komplikation einer Herzinsuffizienz.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON TRITACE BEACHTEN?

TRITACE darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Ramipril, einen anderen ACE-Hemmer oder einen der sonstigen in Abschnitt 6. aufgeführten Bestandteile von TRITACE sind.
Zu Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion gehören Hautausschlag, Schluck- oder Atembeschwerden, Schwellung von Lippen, Gesicht, Rachen oder Zunge.
- wenn Sie in der Vergangenheit eine schwere allergische Reaktion, ein so genanntes angioneurotisches Ödem, hatten. Zu den Anzeichen gehören Juckreiz, Nesselausschlag (Urtikaria), rote Flecken an Händen, Füßen und Hals, Schwellungen des Rachens und der Zunge, Schwellungen um die Augen und Lippen, Atem- und Schluckbeschwerden.
- wenn Sie sich einer Dialyse oder einer anderen Form der Blutwäsche unterziehen, da TRITACE abhängig von dem verwendeten Gerät für Sie nicht geeignet sein kann.
- wenn Sie an einer Nierenerkrankung leiden, bei der die Blutversorgung der Niere eingeschränkt ist (Nierenarterienstenose).
- Während der **letzten beiden Schwangerschaftsdritteln** (siehe den nachstehenden Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“).
- wenn Sie einen ungewöhnlich niedrigen oder schwankenden Blutdruck haben. Dies ist von Ihrem Arzt zu beurteilen.

Sie dürfen TRITACE nicht einnehmen, wenn einer der vorstehenden Punkte auf Sie zutrifft. Wenn Sie sich nicht sicher sind, fragen Sie vor der Einnahme von TRITACE Ihren Arzt.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von TRITACE ist erforderlich

Fragen Sie vor der Einnahme des Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker,

- wenn Sie eine Herz-, Leber- oder Nierenerkrankung haben.
- wenn Sie große Mengen an Körpersalzen oder -flüssigkeiten verloren haben (durch Erbrechen, Durchfall, außergewöhnlich starkes Schwitzen, eine salzarme Diät, die Einnahme von Diuretika [Wassertabletten] über lange Zeit, oder wenn Sie Dialysepatient sind)
- wenn Ihre Allergie gegen Bienen- oder Wespenstiche behandelt werden soll (Hyposensibilisierung).
- wenn Sie in Verbindung mit einer Operation oder beim Zahnarzt ein Betäubungsmittel erhalten sollen. Es könnte erforderlich sein, Ihre Behandlung mit TRITACE einen Tag vorher abzubrechen; fragen Sie Ihren Arzt um Rat.
- wenn Sie einen hohen Kaliumspiegel im Blut haben (ergibt sich aus den Blutwerten).
- wenn Sie an einer Kollagenose, wie Sklerodermie oder systemischem Lupus erythematoses, leiden.
- Sie müssen Ihrem Arzt mitteilen, wenn Sie vermuten, dass Sie schwanger sind (oder werden könnten). TRITACE wird in den ersten drei Monaten einer Schwangerschaft nicht empfohlen und kann nach drei Monaten Schwangerschaft schwerwiegende Schäden beim Ungeborenen hervorrufen siehe Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“.

Kinder

Die Anwendung von TRITACE wird nicht empfohlen bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren, da für diese Altersgruppe keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen.

Wenn einer der vorstehenden Punkte auf Sie zutrifft (oder Sie sich nicht sicher sind), fragen Sie vor der Einnahme von TRITACE Ihren Arzt.

Bei Einnahme von TRITACE mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor Kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel (einschl. pflanzlicher Mittel) handelt. TRITACE kann die Wirkung anderer Arzneimittel beeinflussen, aber auch selbst in seiner Wirkung von anderen Arzneimitteln beeinflusst werden.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen, da sie die Wirkung von TRITACE abschwächen können:

- Arzneimittel gegen Schmerzen und Entzündungen (z. B. nichtsteroidale Antiphlogistika [NSAIDs], wie Ibuprofen, Indometacin und Aspirin),
- Arzneimittel zur Behandlung von niedrigem Blutdruck, Schock, Herzversagen, Asthma oder Allergien, wie Ephedrin, Noradrenalin oder Adrenalin. Ihr Arzt muss Ihren Blutdruck prüfen.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen, da bei gleichzeitiger Einnahme von TRITACE das Risiko von Nebenwirkungen erhöht wird.

- Arzneimittel gegen Schmerzen und Entzündungen (z. B. nichtsteroidale Antiphlogistika [NSAIDs], wie Ibuprofen, Indometacin und Aspirin),
- Arzneimittel gegen Krebs (Chemotherapie),
- Arzneimittel, mit denen die Abstoßung eines transplantierten Organs verhindert wird, wie Ciclosporin,
- Diuretika (Wassertabletten), wie Furosemid,
- Arzneimittel, die den Kaliumspiegel im Blut erhöhen können, wie Spironolacton, Triamteren, Amilorid, Kaliumsalze und Heparin (Blutverdünner),
- Steroidhaltige Arzneimittel gegen Entzündungen, wie Prednisolon,
- Allopurinol (zur Senkung der Harnsäurewerte im Blut),
- Procainamid (gegen Herzrhythmusstörungen).

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen, da deren Wirkung durch TRITACE beeinflusst werden kann:

- Arzneimittel gegen Diabetes, wie Blutzucker senkende Arzneimittel zum Einnehmen und Insulin. TRITACE kann den Blutzuckerspiegel senken. Während der Einnahme von TRITACE muss der Blutzuckerspiegel deswegen engmaschig kontrolliert werden.
- Lithium (gegen seelische Erkrankungen). TRITACE kann die Lithiumspiegel im Blut erhöhen. Ihr Arzt muss die Lithiumspiegel deswegen sorgfältig überwachen.

Wenn einer der vorstehenden Punkte auf Sie zutrifft (oder Sie sich nicht sicher sind), fragen Sie vor der Einnahme von TRITACE Ihren Arzt.

Bei Einnahme von TRITACE zusammen mit Nahrungsmitteln und Alkohol

- Alkoholgenuss während der Einnahme von TRITACE kann Schwindel und Benommenheit verursachen. Wenn Sie hinsichtlich der Menge an Alkohol, die Sie während der Einnahme von TRITACE trinken dürfen, unsicher sind, fragen Sie Ihren Arzt, da sich Blutzucker senkende Mittel und Alkohol in ihrer Wirkung gegenseitig verstärken können.
- TRITACE kann zu den Mahlzeiten oder unabhängig davon eingenommen werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Sie müssen Ihrem Arzt mitteilen, wenn Sie vermuten, dass Sie schwanger sind (oder werden könnten). Sie sollten TRITACE nicht in den ersten 12 Wochen der Schwangerschaft einnehmen, und Sie dürfen es auf keinen Fall nach der dreizehnten Schwangerschaftswoche einnehmen, da das Arzneimittel für das Ungeborene möglicherweise schädlich sein kann.

Wenn Sie schwanger werden, während Sie mit TRITACE behandelt werden, informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich. Eine Umstellung auf eine geeignete andere Behandlung sollte vor einer geplanten Schwangerschaft erfolgen.

Sie sollten TRITACE nicht einnehmen wenn Sie stillen.

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Während der Einnahme von TRITACE kann Schwindel auftreten. Die Wahrscheinlichkeit ist zu Beginn der Behandlung mit TRITACE oder bei einer Dosiserhöhung am höchsten. In diesem Fall dürfen Sie kein Kraftfahrzeug führen und keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen.

3. WIE IST TRITACE EINZUNEHMEN?

Nehmen Sie TRITACE immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Einnahme des Arzneimittels

- Nehmen Sie das Arzneimittel jeden Tag immer zur gleichen Tageszeit ein.
- Nehmen Sie die Tabletten/Kapseln als Ganzes mit ausreichend Flüssigkeit ein.
- Die Tabletten/Kapseln dürfen nicht zerkleinert oder zerkaut werden.

Dosis des Arzneimittels

Behandlung von Bluthochdruck

- Die übliche Anfangsdosis beträgt 1,25 mg oder 2,5 mg einmal täglich.
- Ihr Arzt wird die einzunehmende Dosis anpassen, bis Ihr Blutdruck unter Kontrolle ist.
- Die Höchstdosis beträgt 10 mg einmal täglich.
- Wenn Sie bereits Diuretika (Wassertabletten) einnehmen, ist es möglich, dass Ihr Arzt die Diuretika-Menge vor Beginn der Behandlung mit TRITACE verringert oder das Mittel ganz absetzt.

Senkung des Risikos, einen Herzinfarkt oder Schlaganfall zu erleiden

- Die übliche Anfangsdosis beträgt 2,5 mg einmal täglich.
- Ihr Arzt kann dann entscheiden, die Dosis zu erhöhen.
- Die übliche Dosis beträgt 10 mg einmal täglich.

Behandlung zur Senkung des Risikos oder Verlangsamung des Fortschreitens von Nierenfunktionsstörungen

- Ihre Anfangsdosis beträgt entweder 1,25 mg oder 2,5 mg einmal täglich.
- Ihr Arzt wird Ihre Dosis anpassen.
- Die übliche Dosis beträgt 5 mg oder 10 mg einmal täglich.

Behandlung von Herzinsuffizienz

- Die übliche Anfangsdosis beträgt 1,25 mg einmal täglich.
- Ihr Arzt wird Ihre Dosis anpassen.
- Die Höchstdosis beträgt 10 mg täglich. Es empfiehlt sich, die Dosis auf zwei Gaben täglich aufzuteilen.

Behandlung nach einem Herzinfarkt

- Die übliche Anfangsdosis beträgt 1,25 mg einmal täglich bis 2,5 mg zweimal täglich.
- Ihr Arzt wird Ihre Dosis anpassen.
- Die übliche Dosis beträgt 10 mg täglich. Es empfiehlt sich, die Dosis auf zwei Gaben täglich aufzuteilen.

Ältere Patienten

Ihr Arzt wird mit einer geringeren Anfangsdosis beginnen und diese im Laufe der Behandlung langsamer erhöhen.

Wenn Sie eine größere Menge von TRITACE eingenommen haben, als Sie sollten

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt oder suchen Sie die Notaufnahme des nächstgelegenen Krankenhauses auf. Sie dürfen nicht selbst zum Krankenhaus fahren. Bitten Sie eine andere Person darum oder rufen Sie einen Krankenwagen. Nehmen Sie die Packung des Arzneimittels mit, damit der behandelnde Arzt weiß, was Sie eingenommen haben.

Wenn Sie die Einnahme von TRITACE vergessen haben

- Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, nehmen Sie die nächste Dosis zum nächsten planmäßigen Zeitpunkt.
- Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann TRITACE Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Brechen Sie die Einnahme von TRITACE umgehend ab und wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt, wenn Sie eine der folgenden schweren Nebenwirkungen bemerken – Sie benötigen möglicherweise dringend ärztliche Behandlung:

- Schwellungen des Gesichts, der Lippen oder des Rachens, die Ihnen das Schlucken oder Atmen erschweren, sowie Juckreiz und Hautausschläge. Dies können Anzeichen einer schweren Überempfindlichkeitsreaktion auf TRITACE sein.
- Schwere Hautreaktionen einschließlich Hautausschlag, Geschwüren im Mund (Aphten), Verschlechterung einer bestehenden Hauterkrankung, Rötung, Bläschenbildung oder Ablösung der Haut (wie Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme).

Informieren Sie Ihren Arzt umgehend beim Auftreten von:

- beschleunigter Herzfrequenz, unregelmäßigem oder starkem Herzschlag (Herzklopfen), Schmerzen oder Engegefühl im Brustkorb oder schwerwiegenderen Ereignissen, wie Herzinfarkt oder Schlaganfall,
- Kurzatmigkeit oder Husten, die mögliche Anzeichen einer Lungenerkrankung sind,
- leichteres Auftreten von Blutergüssen, Blutungen, die länger als normal andauern, jeglichen Anzeichen einer Blutung (z. B. Zahnfleischbluten), purpurroten Flecken auf der Haut oder erhöhter Infektionsanfälligkeit, Halsschmerzen und Fieber, Müdigkeit, Schwächegefühl, Schwindel oder blasser Haut, die mögliche Anzeichen einer Blut- oder Knochenmarkerkrankung sind,
- starke Bauchschmerzen, die bis zum Rücken ausstrahlen können und mögliche Anzeichen einer Bauchspeicheldrüsenentzündung (Pankreatitis) sind.
- Fieber, Schüttelfrost, Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Bauchschmerzen, Unwohlsein, Gelbfärbung der Haut oder Augen (Gelbsucht), die mögliche Anzeichen von Lebererkrankungen, wie Hepatitis (Leberentzündung) oder Leberschäden, sind.

Weitere mögliche Nebenwirkungen:

Informieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder mehr als ein paar Tage anhält.

Häufig (bei weniger als 1 von 10 Behandelten)

- Kopfschmerzen oder Müdigkeit
- Schwindelgefühl. Die Wahrscheinlichkeit dafür ist zu Beginn der Behandlung mit TRITACE oder bei einer Dosiserhöhung größer
- Ohnmacht, Hypotonie (ungewöhnlich niedriger Blutdruck), insbesondere beim Stehen oder plötzlichen Aufstehen
- Trockener Reizhusten, Nebenhöhlenentzündung (Sinusitis) oder Bronchitis, Kurzatmigkeit
- Magen- oder Darmschmerzen, Durchfall, Verdauungsstörungen, Unwohlsein oder Erbrechen
- Hautausschlag mit oder ohne Hauterhebungen
- Schmerzen im Brustkorb
- Muskelkrämpfe oder -schmerzen
- erhöhte Kaliumwerte im Blut

Gelegentlich (bei weniger als 1 von 100 Behandelten)

- Gleichgewichtsstörungen (Vertigo)
- Juckreiz und ungewöhnliche Hautempfindungen, wie Taubheit, Prickeln, Stechen, Brennen oder Kribbeln (Parästhesien)
- Verlust oder Veränderung des Geschmacksempfindens
- Schlafstörungen
- Depressive Stimmungslage, Angst, ungewöhnliche Nervosität oder Unruhe

- Verstopfte Nase, Atembeschwerden oder Verschlimmerung von Asthma
- Schwellung im Darm, ein so genanntes intestinales angioneurotisches Ödem, mit Symptomen wie Bauchschmerzen, Erbrechen und Durchfall
- Sodbrennen, Verstopfung oder Mundtrockenheit
- Gesteigerte Harnausscheidung (Diurese) im Laufe des Tages
- Übermäßiges Schwitzen
- Appetitlosigkeit oder -verminderung (Anorexie)
- Erhöhter oder unregelmäßiger Herzschlag. Geschwollene Arme und Beine, mögliche Anzeichen von Flüssigkeitsansammlungen im Körper
- Hautrötung mit Hitzegefühl
- Verschwommenes Sehen
- Gelenkschmerzen
- Fieber
- Sexuelle Störungen bei Männern, verringertes sexuelles Verlangen bei Männern und Frauen
- Ein Anstieg der Anzahl bestimmter weißer Blutkörperchen (Eosinophilie)
- Blutwerte, die auf Funktionsstörungen der Leber, der Bauchspeicheldrüse oder der Nieren hindeuten

Selten (bei weniger als 1 von 1.000 Behandelten)

- Gefühl des Zitterns oder Verwirrtheit
- Rote und geschwollene Zunge
- Schwerwiegende Schuppung oder Ablösung der Haut, juckender, erhabener Hautausschlag
- Nagelprobleme (z. B. Lockern oder Ablösen eines Fuß- oder Fingernagels)
- Hautausschlag oder Bluterguss
- Flecken auf der Haut und kalte Gliedmaßen
- Rote, juckende, geschwollene oder tränende Augen
- Hörstörungen oder Ohrenklingeln
- Schwächegefühl
- Verringerung der Anzahl roter Blutkörperchen, weißer Blutkörperchen oder Blutplättchen oder ein zu niedriger Hämoglobinwert bei Blutuntersuchungen

Sehr selten (bei weniger als 1 von 10.000 Behandelten)

- Erhöhte Sonnenempfindlichkeit

Weitere mögliche Nebenwirkungen:

Informieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder mehr als ein paar Tage anhält.

- Konzentrationsschwäche
- Geschwollener Mund
- Blutbild mit zu wenig Blutzellen
- zu niedrige Natriumwerte im Blut
- Verfärbung von Fingern und Zehen, wenn Ihnen kalt ist, und Kribbeln oder Schmerzen beim Aufwärmen (Raynaud-Syndrom)
- Brustvergrößerung bei Männern
- Verlangsamtes oder verschlechtertes Reaktionsvermögen
- Brennendes Gefühl
- Veränderte Geruchswahrnehmung
- Haarausfall

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST TRITACE AUFZUBEWAHREN?

[ist national auszufüllen]

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was TRITACE enthält

[ist national auszufüllen]

Wie TRITACE aussieht und Inhalt der Packung

Tabletten, Hartkapseln

[ist national auszufüllen]

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

{Name und Anschrift}

{Tel.-Nr.:}

{Fax-Nr.:}

{e-mail:}

Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedsstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) unter den folgenden Bezeichnungen zugelassen:

Österreich:

Tritace 1.25 mg Tabletten, Tritace 2.5 mg Tabletten, Tritace 5 mg Tabletten, Tritace 10 mg Tabletten

Hypren 1.25 mg Kapseln, Hypren 2.5 mg Kapseln, Hypren 5 mg Kapseln,

Hypren 10 mg Tabletten

Belgien:

Tritace 1.25 mg tabletten/comprimés/ Tabletten, Tritace 2.5 mg tabletten/comprimés/ Tabletten ,

Tritace 5 mg tabletten/comprimés/ Tabletten , Tritace 10 mg tabletten/comprimés/ Tabletten ,

Tritace 10 mg capsules/gellules/Kapseln

Ramace 1.25 mg tabletten/comprimés/ Tabletten , Ramace 2.5 mg tabletten/comprimés/ Tabletten ,

Ramace 5 mg tabletten/comprimés/ Tabletten

Bulgarien:

Tritace 2.5 mg таблетки, Tritace 5 mg таблетки, Tritace 10 mg таблетки

Zypern:

Triatec 2.5 mg δισκία, Triatec 5 mg δισκία, Triatec 10 mg δισκία

Tschechien:

Tritace 1.25 mg tablety, Tritace 2.5 mg tablety, Tritace 5 mg tablety, Tritace 10 mg tablety

Ramipril Winthrop 1.25 mg tobolky, Ramipril Winthrop 2.5 mg tobolky, Ramipril Winthrop 5 mg tobolky,

Dänemark:

Triatec 1.25 mg tabletter, Triatec 2.5 mg tabletter, Triatec 5 mg tabletter,

Triatec 10 mg kapsler

Estland:

Cardace 2.5 mg tabletid, Cardace 5 mg tabletid, Cardace 10 mg tabletid

Finnland:

Cardace 1.25 mg tabletit, Cardace 2.5 mg tabletit, Cardace 5 mg tabletit, Cardace 10 mg tabletit,
Cardace 10 mg kapselit
Ramipril Medgenerics 1.25 mg tabletit, Ramipril Medgenerics 2.5 mg tabletit, Ramipril Medgenerics
5 mg tabletit, Ramipril Medgenerics 10 mg tabletit

Frankreich:

Triatec 1.25 mg comprimés, Triatec 2.5 mg comprimés, Triatec 5 mg comprimés, Triatec 10 mg
comprimés
Triateckit 2.5 mg comprimés, Triateckit 5 mg comprimés, Triateckit 10 mg comprimés
Ramikit 2.5 mg comprimés, Ramikit 5 mg comprimés, Ramikit 10 mg comprimés
Triatec faible 1.25 mg gélules
Triatec 2.5 mg gélules, Triatec 5 mg gélules
Ramipril Winthrop 1.25 mg comprimés, Ramipril Winthrop 2.5 mg comprimés, Ramipril Winthrop
5 mg comprimés, Ramipril Winthrop 10 mg comprimés

Deutschland:

Delix 2.5 mg Tabletten, Delix 5 mg Tabletten, Delix 10 mg Tabletten
Delix Protect Startset
Ramilich 2.5 mg Tabletten, Ramilich 5 mg Tabletten, Ramilich 10 mg Tabletten
Ramilich Startset
Delix 1.25 mg Tabletten,
Delix 1.25 mg Kapseln, Delix 2.5 mg Kapseln, Delix 5 mg Kapseln, Delix 10 mg Kapseln
Vesdil 1.25 mg Kapseln, Vesdil 2.5 mg Kapseln, Vesdil 5 mg Kapseln,
Vesdil 1.25 mg Tabletten, Vesdil 2.5 mg Tabletten
Vesdil N 2.5 mg Tabletten, Vesdil N 5 mg Tabletten
Vedil 5 mg Tabletten
Vesdil Protect 10 mg Tabletten

Griechenland:

Triatec 1.25 mg δισκία, Triatec 2.5 mg δισκία, Triatec 5 mg δισκία

Ungarn:

Tritace Mite 1.25 mg tableta
Tritace 2.5 mg tableta, Tritace 5 mg tableta, Tritace 10 mg tableta
Ramipril Prevent 1.25 mg tableta, Ramipril Prevent 2.5 mg tableta, Ramipril Prevent 5 mg tableta,
Ramipril Prevent 10 mg tableta
Ramiwin 1.25 mg tableta, Ramiwin 2.5 mg tableta, Ramiwin 5 mg tableta, Ramiwin 10 mg tableta

Irland:

Tritace 1.25 mg tablets, Tritace 2.5 mg tablets, Tritace 5 mg tablets, Tritace 10 mg tablets,
Tritace 1.25 mg capsules, Tritace 2.5 mg capsules, Tritace 5 mg capsules, Tritace 10 mg capsules
Loavel 1.25 mg tablets, Loavel 2.5 mg tablets, Loavel 5 mg tablets, Loavel 10 mg tablets,
Loavel 1.25 mg capsules, Loavel 2.5 mg capsules, Loavel 5 mg capsules, Loavel 10 mg capsules
Ramipril 1.25 mg tablets, Ramipril 2.5 mg tablets, Ramipril 5 mg tablets, Ramipril 10 mg tablets,
Ramipril 1.25 mg capsules, Ramipril 2.5 mg capsules, Ramipril 5 mg capsules, Ramipril 10 mg
capsules

Italien:

Triatec 1.25 mg compresse, Triatec 2.5 mg compresse, Triatec 5 mg compresse, Triatec 10 mg
compresse
Ramipril sanofi-aventis 2.5 mg compresse, Ramipril sanofi-aventis 5 mg compresse, Ramipril sanofi-
aventis 10 mg compresse
Unipril 1.25 mg compresse, Unipril 2.5 mg compresse, Unipril 5 mg compresse, Unipril 10 mg
compresse

Quark 1.25 mg compresse, Quark 2.5 mg compresse, Quark 5 mg compresse, Quark 10 mg compresse

Lettland:

Cardace 2.5 mg tablettes, Cardace 5 mg tablettes, Cardace 10 mg tablettes

Litauen:

Cardace 2.5 mg tabletès, Cardace 5 mg tabletès, Cardace 10 mg tabletès

Luxemburg:

Tritace 1.25 mg tabletten/comprimés/ Tabletten, Tritace 2.5 mg tabletten/comprimés/ Tabletten ,

Tritace 5 mg tabletten/comprimés/ Tabletten, Tritace 10 mg tabletten/comprimés/ Tabletten ,

Tritace 10 mg capsules/gellules/Kapseln

Ramace 1.25 mg tabletten/comprimés/ Tabletten , Ramace 2.5 mg tabletten/comprimés/ Tabletten ,

Ramace 5 mg tabletten/comprimés/ Tabletten

Niederlande:

Tritace 1.25 mg tabletten, Tritace 2.5 mg tabletten, Tritace 5 mg tabletten, Tritace 10 mg tabletten,

Tritace 1.25 mg capsules, Tritace 2.5 mg capsules, Tritace 5 mg capsules, Tritace 10 mg capsules

Norwegen:

Triatec 1.25 mg tabletter, Triatec 2.5 mg tabletter, Triatec 5 mg tabletter, Triatec 10 mg tabletter,

Triatec 10 mg capsules,

Ramipril Winthrop 1.25 mg tabletter, Ramipril Winthrop 2.5 mg tabletter, Ramipril Winthrop 5 mg tabletter, Ramipril Winthrop 10 mg tabletter

Polen:

Tritace 2.5 mg tabletki, Tritace 5 mg tabletki, Tritace 10 mg tabletki

Portugal:

Triatec 1.25 mg comprimidos, Triatec 2.5 mg comprimidos, Triatec 5 mg comprimidos, Triatec 10 mg comprimidos,

Triatec 1.25 mg cápsulas, Triatec 2.5 mg cápsulas, Triatec 5 mg cápsulas, Triatec 10 mg cápsulas

Rumänien:

Tritace 2.5 mg comprimate, Tritace 5 mg comprimate, Tritace 10 mg comprimate

Zenra 2.5 mg comprimate, Zenra 5 mg comprimate, Zenra 10 mg comprimate

Slowakei:

Tritace 1.25 mg tablety, Tritace 2.5 mg tablety, Tritace 5 mg tablety, Tritace 10 mg tablety

Slowenien:

Tritace 1.25 mg tablete, Tritace 2.5 mg tablete, Tritace 5 mg tablete, Tritace 10 mg tablete

Spanien:

Acovil 1.25 mg comprimidos, Acovil 2.5 mg comprimidos, Acovil 5 mg comprimidos, Acovil 10 mg comprimidos

Schweden:

Triatec 1.25 mg tabletter, Triatec 2.5 mg tabletter, Triatec 5 mg tabletter, Triatec 10 mg tabletter,

Triatec Hope tabletter

Triatec start tabletter

Ramipril Winthrop 1.25 mg tabletter, Ramipril Winthrop 2.5 mg tabletter, Ramipril Winthrop 5 mg tabletter, Ramipril Winthrop 10 mg tabletter

Pramace 1.25 mg tabletter, Pramace 2.5 mg tabletter, Pramace 5 mg tabletter, Pramace 10 mg tabletter, Pramace 10 mg kapslar

England:

Tritace 1.25 mg tablets, Tritace 2.5 mg tablets, Tritace 5 mg tablets, Tritace 10 mg tablets,
Tritace 1.25 mg capsules, Tritace 2.5 mg capsules, Tritace 5 mg capsules, Tritace 10 mg capsules
Tritace Titration Pack capsules,
Tritace Titration Pack tablets

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im { MM/JJJJ }

[ist national auszufüllen]

Diese Gebrauchsinformation enthält keine erschöpfenden Angaben über das Arzneimittel. Wenn Sie unsicher sind oder weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.