

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ramipril/Amlodipin Genericon 2,5 mg/5 mg Hartkapseln
Ramipril/Amlodipin Genericon 5 mg/5 mg Hartkapseln
Ramipril/Amlodipin Genericon 5 mg/10 mg Hartkapseln
Ramipril/Amlodipin Genericon 10 mg/5 mg Hartkapseln
Ramipril/Amlodipin Genericon 10 mg/10 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ramipril/Amlodipin Genericon 2,5 mg/5 mg Hartkapseln
Jede Hartkapsel enthält 2,5 mg Ramipril und 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat).

Ramipril/Amlodipin Genericon 5 mg/5 mg Hartkapseln
Jede Hartkapsel enthält 5 mg Ramipril und 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat).

Ramipril/Amlodipin Genericon 5 mg/10 mg Hartkapseln
Jede Hartkapsel enthält 5 mg Ramipril und 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat).

Ramipril/Amlodipin Genericon 10 mg/5 mg Hartkapseln
Jede Hartkapsel enthält 10 mg Ramipril und 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat).

Ramipril/Amlodipin Genericon 10 mg/10 mg Hartkapseln
Jede Hartkapsel enthält 10 mg Ramipril und 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

Ramipril/Amlodipin Genericon 2,5 mg/5 mg Hartkapseln
Hartgelatine kapseln mit einer Länge von ca. 19 mm, mit undurchsichtiger, blassrosa Kapselkappe und undurchsichtigem, weißen Kapselboden. Die Kapseln sind gefüllt mit weißem oder fast weißem Pulver.

Ramipril/Amlodipin Genericon 5 mg/5 mg Hartkapseln
Hartgelatine kapseln mit einer Länge von ca. 19 mm, mit undurchsichtiger, rosa Kapselkappe und undurchsichtigem, weißen Kapselboden. Die Kapseln sind gefüllt mit weißem oder fast weißem Pulver.

Ramipril/Amlodipin Genericon 5 mg/10 mg Hartkapseln
Hartgelatine kapseln mit einer Länge von ca. 19 mm, mit undurchsichtiger, rotbrauner Kapselkappe und undurchsichtigem, weißen Kapselboden. Die Kapseln sind gefüllt mit weißem oder fast weißem Pulver.

Ramipril/Amlodipin Genericon 10 mg/5 mg Hartkapseln
Hartgelatine kapseln mit einer Länge von ca. 19 mm, mit undurchsichtiger, dunkelrosa Kapselkappe und undurchsichtigem, weißen Kapselboden. Die Kapseln sind gefüllt mit weißem oder fast weißem Pulver.

Ramipril/Amlodipin Genericon 10 mg/10 mg Hartkapseln
Hartgelatine kapseln mit einer Länge von ca. 19 mm, mit undurchsichtiger, brauner Kapselkappe und undurchsichtigem, weißen Kapselboden. Die Kapseln sind gefüllt mit weißem oder fast weißem Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der Hypertonie bei Erwachsenen.

Ramipril/Amlodipin Genericon ist angezeigt als Substitutionstherapie bei Patienten, deren Blutdruck bei gleichzeitiger Gabe von Ramipril und Amlodipin als Einzeltabletten in gleicher Dosisstärke wie im Kombinationspräparat ausreichend eingestellt ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Ramipril/Amlodipin eignet sich nicht zur Initialtherapie einer Hypertonie. Patienten sind individuell auf die Einzelkomponenten Amlodipin und Ramipril einzustellen in Abhängigkeit vom Profil des Patienten und der Blutdruckkontrolle.

Falls eine Dosisanpassung notwendig ist, ist zuerst individuell das Dosierungsschema für die Einzelkomponenten festzulegen. Wenn der Patient auf dieses eingestellt ist, kann auf Ramipril/Amlodipin umgestellt werden.

Die empfohlene Tagesdosis beträgt eine Hartkapsel.

Die Tageshöchstosis beträgt eine Hartkapsel zu 10 mg Ramipril/10 mg Amlodipin.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Um die optimale Anfangs- und Erhaltungsdosis bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zu ermitteln, hat eine individuelle Dosisanpassung durch getrenntes Einstellen der Ramipril- und Amlodipin-Komponente zu erfolgen.

Die Tagesdosis von Ramipril bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist anhand der Kreatinin-Clearance zu bestimmen. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 10–60 ml/min beträgt die maximale Tagesdosis von Ramipril/Amlodipin Genericon 5 mg/10 mg. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance ≥ 60 ml/min ist keine Reduzierung der maximalen Tagesdosis erforderlich.

Da Ramipril kaum dialysierbar ist, ist das Arzneimittel einige Stunden nach Durchführung einer Hämodialyse einzunehmen.

Amlodipin ist nicht dialysierbar. Bei dialysepflichtigen Patienten ist Amlodipin mit besonderer Vorsicht anzuwenden.

Während der Behandlung mit Ramipril/Amlodipin sind die Nierenfunktion und der Serumkaliumspiegel zu kontrollieren. Falls sich die Nierenfunktion verschlechtert, ist die Behandlung mit Ramipril/Amlodipin abzubrechen und stattdessen die Einzelkomponenten in entsprechend angepasster Dosierung zu verabreichen.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Die maximale Tagesdosis ist 2,5 mg Ramipril.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten wird besondere Vorsicht und eine regelmäßige Überwachung des Blutdrucks empfohlen, insbesondere bei der maximalen Dosis von Ramipril/Amlodipin Genericon 10 mg/10 mg, da die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen höher ist, vor allem bei sehr alten und gebrechlichen Patienten. Eine niedrigere Anfangsdosis wird empfohlen. Bei einer Dosissteigerung ist Vorsicht geboten.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ramipril/Amlodipin wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht. Die derzeit verfügbaren Daten sind in den Abschnitten 4.8, 5.1, 5.2 und 5.3 beschrieben. Es

kann keine Dosierungsempfehlung gegeben werden.

Art der Anwendung

Da Nahrung die Resorption von Ramipril und Amlodipin nicht beeinflusst, kann Ramipril/Amlodipin unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Es wird empfohlen, Ramipril/Amlodipin immer zur selben Tageszeit einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Ramipril, Amlodipin, andere ACE (Angiotensin-Converting-Enzyme)-Hemmer, Dihydropyridinderivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

In Bezug auf Ramipril

- Die gleichzeitige Anwendung von Ramipril/Amlodipin mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).
- Gleichzeitige Anwendung einer Sacubitril/Valsartan-Therapie. Die Behandlung mit Ramipril/Amlodipin Genericon darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5).
- Angioödem in der Vorgeschichte (hereditär, idiopathisch oder früheres Angioödem aufgrund der Einnahme von ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten).
- 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 Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).
- Ramipril darf nicht bei hypotensiven oder hämodynamisch instabilen Patienten angewendet werden.

In Bezug auf Amlodipin

- Schwere Hypotonie.
- Schock (einschließlich kardiogener Schock).
- Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (z.B. höhergradige Aortenstenose).
- Hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Patienten, die gleichzeitig mit Diuretika behandelt werden, ist Vorsicht geboten, da es bei diesen Patienten zu Flüssigkeits- und Salzverlust kommen kann. Nierenfunktion und Serumkalium sind regelmäßig zu kontrollieren.

In Bezug auf Ramipril

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Systems (RAAS)

Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, hat dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen.

ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sind bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig anzuwenden.

Besondere Patientengruppen

Schwangerschaft

Eine Behandlung mit ACE-Hemmern ist nicht während der Schwangerschaft zu beginnen. Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch hat eine Umstellung auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere zu erfolgen, es sei denn, eine Fortführung der Behandlung mit ACE-Hemmern ist zwingend erforderlich. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit ACE-Hemmern unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Patienten mit hohem Hypotonierisiko

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

Bei Patienten mit stark erhöhter Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems besteht das Risiko für einen plötzlichen ausgeprägten Blutdruckabfall und einer Verschlechterung der Nierenfunktion aufgrund der ACE-Hemmung. Dies gilt insbesondere, wenn ein ACE-Hemmer zum 1. Mal oder erstmals gleichzeitig mit einem Diuretikum verabreicht wird oder bei der 1. 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 2. 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 für eine Volumenüberlastung abzuwägen).

- transiente oder persistierende Herzinsuffizienz nach Myokardinfarkt

- Patienten mit dem Risiko für einen Myokard- oder Zerebralischämie bei akuter Hypotonie

Während 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 1 Tag vor einer Operation abzubrechen.

Kontrolle der Nierenfunktion

Die Nierenfunktion ist vor und während der Behandlung zu überwachen und eine entsprechende Dosisanpassung insbesondere während der ersten Behandlungswochen vorzunehmen. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion bedürfen einer besonders engmaschigen Kontrolle (siehe Abschnitt 4.2). Insbesondere bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz oder nach Nierentransplantation besteht das Risiko für eine Nierenfunktionsstörung.

Angioödem

Bei Patienten unter ACE-Hemmern, einschließlich Ramipril, wurde über das Auftreten von Angioödem (z.B. Schwellung der Atemwege oder der Zunge mit oder ohne Atembeschwerden) berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Auftreten eines Angioödems ist die Behandlung mit Ramipril abzubrechen.

Es ist sofort eine Notfallbehandlung einzuleiten. Der Patient ist für mindestens 12–24 Stunden zu

beobachten und erst nach vollständigem Rückgang der Symptome zu entlassen.

Bei Patienten unter ACE-Hemmern, einschließlich Ramipril, wurde über das Auftreten von intestinalen Angioödem berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Diese Patienten litten unter Abdominalschmerzen (mit oder ohne Übelkeit oder Erbrechen).

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

Eine gleichzeitige Gabe von ACE-Hemmern und Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z.B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin kann zu einem erhöhten Risiko für ein Angioödem führen (siehe Abschnitt 4.5). Vorsicht ist geboten, wenn die Behandlung mit Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z.B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin bei Patienten begonnen wird, die bereits einen ACE-Hemmer einnehmen.

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 ist ein vorübergehendes Absetzen von Ramipril in Erwägung zu ziehen.

Überwachung der Elektrolyte: Hyperkaliämie

ACE-Hemmer können eine Hyperkaliämie bewirken, da sie die Freisetzung von Aldosteron verhindern. Die Wirkung ist im Allgemeinen bei Patienten mit normaler Nierenfunktion nicht bedeutsam.

Allerdings kann es bei Patienten mit einer beeinträchtigten Nierenfunktion und/oder bei Patienten, die Kalium-Ergänzungsmittel (einschließlich Salzersatzmittel), kaliumsparende Diuretika, Trimethoprim oder Cotrimoxazol (auch als Trimethoprim/Sulfamethoxazol bekannt) und insbesondere Aldosteron-Antagonisten oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker einnehmen, zu einer Hyperkaliämie kommen. Kaliumsparende Diuretika und Angiotensin-Rezeptor-Blocker sind bei Patienten, die ACE-Hemmer erhalten, mit Vorsicht anzuwenden. Serumkalium und Nierenfunktion sind zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).

Überwachung der Elektrolyte: Hyponatriämie

Syndrom der inadäquaten Ausschüttung von antidiuretischem Hormon (SIADH) und nachfolgende Hyponatriämie wurde bei einigen Patienten, die mit Ramipril behandelt wurden beobachtet.

Es wird empfohlen die Natriumkonzentrationen im Blut bei älteren Patienten und bei Patienten mit einem Risiko für eine Hyponatriämie regelmäßig zu überwachen.

Neutropenie/Agranulozytose

In seltenen Fällen wurden Neutropenie/Agranulozytose sowie Thrombozytopenie und Anämie 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 und 4.8).

Ethnische Unterschiede

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

Wie bei anderen ACE-Hemmern ist Ramipril bei schwarzen Patienten möglicherweise weniger wirksam zur Blutdrucksenkung als bei nicht schwarzen Patienten, möglicherweise aufgrund der höheren Prävalenz von Hypertonie mit niedrigem Reninspiegel bei Hypertonikern mit schwarzer Hautfarbe.

Husten

Unter der Therapie mit ACE-Hemmern wurde über Husten berichtet. Typischerweise ist der Husten nicht produktiv, persistierend und klingt nach Beendigung der Therapie ab. Durch ACE-Hemmer induzierter Husten ist bei der Differentialdiagnose des Hustens zu berücksichtigen.

In Bezug auf Amlodipin

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Amlodipin bei einer hypertensiven Krise konnte bisher nicht bestätigt werden.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit Herzinsuffizienz

Bei der Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz ist Vorsicht geboten. In einer placebokontrollierten Langzeitstudie bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klassen III und IV) wurden unter Amlodipin häufiger Lungenödeme berichtet als unter Placebo (siehe Abschnitt 5.1). Kalziumkanalblocker, einschließlich Amlodipin, sind mit Vorsicht bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz anzuwenden, da diese das Risiko für künftige kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität erhöhen können.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist die Halbwertszeit von Amlodipin verlängert und die AUC Werte höher; es gibt bisher keine Dosierungsempfehlungen. Eine Therapie mit Amlodipin ist daher mit einer Dosis am unteren Ende des Dosierungsbereichs zu beginnen. Vorsicht ist geboten sowohl zu Beginn einer Therapie als auch bei Dosiserhöhung.

Eine langsame Dosistitration und eine sorgfältige Überwachung können bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung notwendig sein.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist die Dosierung nur mit Vorsicht zu erhöhen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Information zu den sonstigen Bestandteilen

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In Bezug auf Ramipril

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

Kontraindizierte Kombinationen

Extrakorporale Behandlungen, bei denen es zu einem Kontakt zwischen Blut und negativ geladenen Oberflächen kommt, wie Dialyse oder Hämofiltration mit bestimmten High-Flux-Membranen (z.B. Polyacrylnitrilmembranen) und Low-Density-Lipoprotein-Apherese mit Dextransulfat aufgrund eines erhöhten Risikos für schwere anaphylaktoide Reaktionen (siehe Abschnitt 4.3). Wenn eine solche Behandlung erforderlich ist, ist die Verwendung einer anderen Dialysemembran oder eine andere Antihypertensiva-Klasse in Erwägung zu ziehen.

Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Sacubitril/Valsartan ist wegen des erhöhten Risikos für ein Angioödem kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4). Eine Behandlung mit Ramipril darf nicht früher als 36 Stunden nach der letzten Einnahme von Sacubitril/Valsartan begonnen werden. Sacubitril/Valsartan darf nicht früher als 36 Stunden nach der letzten Einnahme von Ramipril begonnen

werden.

Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung

Arzneimittel, die das Risiko für ein Angioödem erhöhen

Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Sacubitril/Valsartan ist wegen des erhöhten Risikos für ein Angioödem kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Kaliumsparende Diuretika, Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzmittel

Obwohl der Serumkaliumwert üblicherweise im Normbereich bleibt, kann bei einigen Patienten, die mit Ramipril behandelt werden, eine Hyperkaliämie auftreten. Kaliumsparende Diuretika (z.B. Spironolacton, Triamteren oder Amilorid), Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzmittel können zu einem signifikanten Anstieg des Serumkaliums führen. Vorsicht ist auch geboten, wenn Ramipril zusammen mit anderen Mitteln gegeben wird, die das Serumkalium erhöhen, wie Angiotensin-II-Antagonisten, Trimethoprim und Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol), weil Trimethoprim bekanntermaßen wie ein kaliumsparendes Diuretikum wie Amilorid wirkt. Deshalb wird die Kombination von Ramipril mit den vorgenannten Arzneimitteln nicht empfohlen. Wenn die gleichzeitige Anwendung angezeigt ist, muss sie mit Vorsicht und unter regelmäßiger Kontrolle des Serumkaliums erfolgen.

Ciclosporin und Tacrolimus

Bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und Ciclosporin und Tacrolimus kann eine Hyperkaliämie auftreten. Es wird empfohlen, das Serumkalium zu überwachen.

Heparin

Bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und Heparin kann eine Hyperkaliämie auftreten. Es wird empfohlen, das Serumkalium zu überwachen.

Antihypertensiva (z.B. Diuretika) und andere blutdrucksenkende Wirkstoffe (z.B. Nitrate, trizyklische Antidepressiva, Anästhetika, akute Alkoholaufnahme, Baclofen, Alfuzosin, Doxazosin, Prazosin, Tamsulosin, Terazosin)

Eine Verstärkung des Risikos für einen Blutdruckabfall ist zu erwarten (siehe Abschnitt 4.2 über Diuretika).

Vasopressorische Sympathomimetika und andere Wirkstoffe (z.B. Isoproterenol, Dobutamin, Dopamin, Epinephrin), die die blutdrucksenkende Wirkung von Ramipril schwächen können

Eine regelmäßige Kontrolle des Blutdrucks ist empfehlenswert.

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

Erhöhte Wahrscheinlichkeit hämatologischer Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4).

Lithiumsalze

ACE-Hemmer können die Lithium-Ausscheidung herabsetzen, so dass die toxische Wirkung von Lithium zunehmen kann. Eine regelmäßige Kontrolle des Lithium-Serumspiegels ist erforderlich.

Antidiabetika, einschließlich Insulin

Es kann zu einer Hypoglykämie kommen. Eine regelmäßige Kontrolle des Blutzuckerspiegels ist empfehlenswert.

Nichtsteroidale Antiphlogistika und Acetylsalicylsäure

Eine Verminderung der antihypertensiven Wirkung von Ramipril ist zu erwarten. Außerdem kann die gleichzeitige Behandlung mit ACE-Hemmern und NSARs das Risiko für eine Nierenfunktionsstörung und einen Anstieg des Serumkaliumspiegels erhöhen.

In Bezug auf Amlodipin

Einfluss von anderen Arzneimitteln auf Amlodipin

CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin mit starken oder mäßigen CYP3A4-Inhibitoren (Proteaseinhibitoren, Azol-Antimykotika, Makrolide wie z.B. Erythromycin oder Clarithromycin, Verapamil oder Diltiazem) kann zu einer signifikanten Erhöhung der Amlodipin-Exposition und damit zu einem erhöhten Risiko für Hypotonie führen. Die klinischen Konsequenzen der geänderten Pharmakokinetik können bei älteren Patienten ausgeprägter sein. Daher können eine klinische Kontrolle sowie eine Dosisanpassung erforderlich sein.

CYP3A4-Induktoren

Bei gleichzeitiger Anwendung von bekannten CYP3A4-Induktoren kann es zu unterschiedlichen Plasmaspiegeln von Amlodipin kommen. Somit ist der Blutdruck zu überwachen und eine Dosisregulierung in Betracht zu ziehen, sowohl während als auch nach der gleichzeitigen Gabe insbesondere von starken CYP3A4-Induktoren (z.B. Rifampicin, *Hypericum perforatum*).

Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin mit Grapefruit oder Grapefruitsaft wird nicht empfohlen, weil dadurch die Bioverfügbarkeit von Amlodipin bei einigen Patienten erhöht sein kann. Dies würde zu einer verstärkten Blutdrucksenkung führen.

Dantrolen (Infusion)

Im Tiermodell wurde nach Verabreichung von Verapamil und intravenösem Dantrolen letales Kammerflimmern und Kreislaufkollaps in Verbindung mit Hyperkaliämie beobachtet. Aufgrund des Hyperkaliämie-Risikos wird empfohlen, eine gleichzeitige Gabe von Kalziumblockern wie Amlodipin bei den Patienten zu vermeiden, die empfänglich für eine maligne Hyperthermie sind oder wegen einer malignen Hyperthermie behandelt werden.

Einfluss von Amlodipin auf andere Arzneimittel

Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin verstärkt die blutdrucksenkende Wirkung anderer Arzneimittel mit antihypertensiven Eigenschaften.

Tacrolimus

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Amlodipin besteht das Risiko für einen erhöhten Tacrolimusspiegel im Blut; der pharmakokinetische Mechanismus dieser Wechselwirkung ist jedoch nicht völlig geklärt. Um die Toxizität von Tacrolimus zu vermeiden, muss bei mit Tacrolimus behandelten Patienten, die Amlodipin erhalten, der Tacrolimusspiegel im Blut überwacht und gegebenenfalls die Tacrolimusdosis angepasst werden.

Mechanistic Target of Rapamycin(mTOR)-Inhibitoren

mTOR-Inhibitoren, wie Sirolimus, Temsirolimus und Everolimus sind CYP3A-Substrate. Amlodipin ist ein schwacher CYP3A-Inhibitor. Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin mit mTOR-Inhibitoren kann zu einer Erhöhung der Belastung mit mTOR-Inhibitoren führen.

Ciclosporin

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien mit Ciclosporin und Amlodipin und mit gesunden Freiwilligen oder anderen Populationen (mit Ausnahme von Patienten mit Nierentransplantationen) durchgeführt, wobei unterschiedliche Erhöhungen der Talkonzentrationen (im Durchschnitt 0 %–40 %) von Ciclosporin beobachtet wurden. Bei Patienten mit Nierentransplantationen, die mit Amlodipin und Ciclosporin behandelt werden, ist der Ciclosporinspiegel zu überwachen und nötigenfalls sind Dosisreduktionen vorzunehmen.

Simvastatin

Die gleichzeitige Anwendung wiederholter 10 mg Amlodipin-Dosen mit 80 mg Simvastatin führten zu einem 77%-igen Anstieg der Simvastatin-Exposition im Vergleich zu Simvastatin alleine. Bei Patienten, die Amlodipin einnehmen, ist die Simvastatin-Dosis auf 20 mg täglich zu beschränken.

In klinischen Wechselwirkungsstudien zeigte Amlodipin keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Atorvastatin, Digoxin oder Warfarin.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Auswirkungen der einzelnen Komponenten dieses Kombinationsprodukts auf Schwangerschaft und Stillzeit:

Die Anwendung von Ramipril/Amlodipin ist während des ersten Schwangerschaftstrimesters nicht empfohlen und ist kontraindiziert im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester.

Die Anwendung von Ramipril/Amlodipin ist während der Stillzeit nicht empfohlen. Bei der Entscheidung, entweder weiter zu stillen/abzustillen oder die Behandlung mit Ramipril/Amlodipin fortzusetzen/abzusetzen, sind der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Therapie für die Mutter zu berücksichtigen.

Schwangerschaft

In Bezug auf Ramipril

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

Es liegen keine endgültigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines teratogenen Risikos nach Anwendung von ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftstrimesters vor; ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Sofern ein Fortsetzen der ACE-Hemmer-Therapie nicht als notwendig erachtet wird, sind Patientinnen, die planen, schwanger zu werden, auf eine alternative antihypertensive Therapie mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere umzustellen. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Behandlung mit ACE-Hemmern unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit ACE-Hemmern während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters fetotoxische Effekte (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und neonatal-toxische Effekte (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) hat (siehe Abschnitt 5.3). Im Falle einer Exposition mit ACE-Hemmern ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen. Säuglinge, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, sind häufig wiederholt auf Hypotonie, Oligurie und Hyperkaliämie zu untersuchen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

In Bezug auf Amlodipin

Die Sicherheit von Amlodipin bei schwangeren Frauen konnte bisher nicht bestätigt werden. In tierexperimentellen Studien wurde bei hohen Dosen eine Reproduktionstoxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Eine Anwendung während der Schwangerschaft wird nur dann empfohlen, wenn es keine sicherere Therapiealternative gibt und die Krankheit selbst ein höheres Risiko für Mutter und Fötus bedingt.

Stillzeit

In Bezug auf Ramipril

Da ungenügende Erkenntnisse zur Anwendung von Ramipril in der Stillzeit vorliegen (siehe Abschnitt 5.2), wird Ramipril nicht empfohlen. Eine alternative antihypertensive Therapie mit einem besser geeigneten Sicherheitsprofil bei Anwendung in der Stillzeit ist vorzuziehen, insbesondere wenn Neugeborene oder Frühgeborene gestillt werden.

In Bezug auf Amlodipin

Amlodipin geht beim Menschen in die Muttermilch über. Der Anteil der mütterlichen Dosis, der auf den Säugling übergeht, wird in einem Interquartilbereich von 3 bis 7 % geschätzt, mit einem Maximum von 15 %. Es ist nicht bekannt, ob Amlodipin Auswirkungen auf Säuglinge hat. Bei der Entscheidung, entweder weiter zu stillen/abzustillen oder die Behandlung mit Amlodipin fortzusetzen/abzusetzen, sind der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Therapie mit Amlodipin für die Mutter zu berücksichtigen.

Fertilität

Bei einigen Patienten, die mit Kalziumkanalblockern behandelt worden waren, wurden reversible biochemische Veränderungen im Kopfteil der Spermatozoen beobachtet. Die klinischen Daten in Hinblick auf einen möglichen Einfluss von Amlodipin auf die Fertilität sind noch ungenügend. In Tierstudien zeigten sich negative Auswirkungen von Amlodipin auf die Fertilität der männlichen Tiere (siehe Abschnitt 5.3).

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

Ramipril/Amlodipin kann geringen bis mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

Einige Nebenwirkungen (z.B. Symptome eines niedrigen Blutdrucks wie Schwindel, Kopfschmerzen, Müdigkeit) 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 das 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 Schlaganfall, Herzinfarkt, Angioödeme, Hyperkaliämie, Nieren- oder Leberschädigung, Pankreatitis, schwere Hautreaktionen und Neutropenie/Agranulozytose.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen während der Behandlung mit Amlodipin sind Schläfrigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Palpitationen, Hautrötung mit Wärmegefühl, Bauchschmerzen, Übelkeit, Knöchelschwellungen, Ödeme und Müdigkeit.

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

Die folgenden Nebenwirkungen wurden während der Therapie mit Ramipril und Amlodipin beobachtet:

Systemorganklasse	Häufigkeit	Ramipril	Amlodipin
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	gelegentlich	Eosinophilie	
	selten	Rückgang der Leukozytenzahl (einschließlich Neutropenie oder Agranulozytose) oder der Erythrozytenzahl, verringerte Hämoglobinwerte, Rückgang der Thrombozytenzahl	
	sehr selten		Leukopenie, Thrombozytopenie
	nicht bekannt	Knochenmarksdepression, Panzytopenie, hämolytische Anämie	
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	sehr selten		allergische Reaktionen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Ramipril	Amlodipin
	nicht bekannt	anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen, Anstieg antinukleärer Antikörper	
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	häufig	Anstieg des Serumkaliums	
	gelegentlich	Anorexie, Appetitlosigkeit	
	sehr selten		Hyperglykämie
	nicht bekannt	Abfall des Serumnatriums	
<i>Endokrine Störungen</i>	nicht bekannt	Syndrom der inadäquaten antidiuretischen Hormonsekretion (SIADH)	
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	gelegentlich	depressive Verstimmungen, Angst, Nervosität, Unruhe, Schlafstörungen einschließlich Somnolenz	Schlaflosigkeit, Stimmungsschwankungen (einschließlich Angstgefühl), Depression
	selten	Verwirrtheit	Verwirrtheit
	nicht bekannt	Aufmerksamkeitsstörungen	
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	häufig	Kopfschmerzen, Schwindel	Schläfrigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen (vor allem bei Behandlungsbeginn)
	gelegentlich	Vertigo, Parästhesien, Verlust des Geschmackssinns, Geschmacksstörungen	Tremor, Geschmacksveränderungen, Synkope, Hypästhesie, Parästhesie
	selten	Tremor, Gleichgewichtsstörungen	
	sehr selten		Hypertonus, periphere Neuropathie
	nicht bekannt	zerebrale Ischämie einschließlich ischämischer Schlaganfall und transitorischer ischämischer Attacken, Beeinträchtigung der psychomotorischen Fähigkeiten, Gefühl des Brennens, Geruchsstörungen	Extrapyramidale Erkrankung
<i>Augenerkrankungen</i>	häufig		Sehstörungen (einschließlich Diplopie)
	gelegentlich	Sehstörungen einschließlich verschwommenes Sehen	
	selten	Konjunktivitis	
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>	gelegentlich		Tinnitus
	selten	Hörstörungen, Tinnitus	
<i>Herzerkrankungen</i>	häufig		Palpitationen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Ramipril	Amlodipin
	gelegentlich	Myokardischämie einschließlich Angina pectoris oder Myokardinfarkt, Tachykardie, Arrhythmie, Palpitationen, periphere Ödeme	Arrhythmie (einschließlich Bradykardie, ventrikulärer Tachykardien und Vorhofflimmern)
	sehr selten		Myokardinfarkt
<i>Gefäßerkrankungen</i>	häufig	Hypotonie, orthostatischer Blutdruckabfall, Synkope	Hautrötung mit Wärmegefühl
	gelegentlich	Hautrötung mit Wärmegefühl	Hypotonie
	selten	Gefäßstenose, Hypoperfusion, Vaskulitis	
	sehr selten		Vaskulitis
	nicht bekannt	Raynaud-Syndrom	
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	häufig	trockener Reizhusten, Bronchitis, Sinusitis, Dyspnoe	Dyspnoe
	Gelegentlich	Bronchospasmus einschließlich Verschlechterung eines Asthma bronchiale, Schwellungen der Nasenschleimhaut	Husten, Rhinitis
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	häufig	Entzündungen des Magen-Darm-Traktes, Verdauungsstörungen, Bauchschmerzen, Dyspepsie, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen	Bauchschmerzen, Übelkeit, Dyspepsie, veränderte Stuhlgewohnheiten (einschließlich Diarrhoe und Obstipation)
	gelegentlich	Pankreatitis (in Ausnahmefällen mit Todesfolge), Anstieg der Pankreasenzyme, Angioödeme des Dünndarms, Schmerzen im Oberbauch einschließlich Gastritis, Obstipation, Mundtrockenheit	Erbrechen, Mundtrockenheit
	selten	Glossitis	
	sehr selten		Pankreatitis, Gastritis, Gingivahyperplasie
	nicht bekannt	Stomatitis aphtosa	
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	gelegentlich	Erhöhung von Leberenzymen und/oder konjugiertem Bilirubin	
	selten	cholestatische Gelbsucht, Leberzellschäden	
	sehr selten		Hepatitis, Ikterus, Anstieg hepatischer Enzyme*
	nicht bekannt	akutes Leberversagen, cholestatische oder	

Systemorganklasse	Häufigkeit	Ramipril	Amlodipin
		zytolytische Hepatitis (in Ausnahmefällen mit Todesfolge)	
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>	häufig	Exanthem, insbesondere makulopapulös	
	gelegentlich	Angioödeme, in Ausnahmefällen kann die Atemwegsobstruktion aufgrund der Angioödeme tödlich sein; Pruritus; Hyperhidrose	Alopezie, Purpura, Hautverfärbung, vermehrtes Schwitzen, Pruritus, Ausschlag, Exanthem, Urtikaria
	selten	exfoliative Dermatitis, Urtikaria, Onycholyse	
	sehr selten	Photosensibilität	Angioödem, Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, Quincke-Ödem, Photosensibilität
	nicht bekannt	toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, Pemphigus, Verschlimmerung einer Psoriasis, psoriasiforme Dermatitis, pemphigoides oder lichenoides Exanthem oder Enanthem, Alopezie	toxische epidermale Nekrolyse
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	häufig	Muskelkrämpfe, Myalgie	Schwellung der Knöchel, Muskelkrämpfe
	gelegentlich	Arthralgien	Arthralgien, Myalgien, Rückenschmerzen
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>	gelegentlich	Nierenfunktionsstörungen, einschließlich akutes Nierenversagen, gesteigerte Diurese, Verschlechterung einer vorbestehenden Proteinurie, Anstieg von Serumharnstoff, Anstieg von Serumkreatinin	Miktionsstörungen, Nykturie, erhöhte Miktionsfrequenz
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>	gelegentlich	Vorübergehende erektile Impotenz, verminderte Libido	Impotenz, Gynäkomastie
	nicht bekannt	Gynäkomastie	
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	sehr häufig		Ödeme
	häufig	Brustschmerzen, Müdigkeit	Müdigkeit, Asthenie
	gelegentlich	Fieber	Brustschmerzen, Schmerzen, Unwohlsein
	selten	Asthenie	

Systemorganklasse	Häufigkeit	Ramipril	Amlodipin
Untersuchungen	gelegentlich		Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme

* meistens im Zusammenhang mit Cholestase

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Ramipril wurde bei 325 Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 16 Jahren in zwei klinischen Studien untersucht. Während die Art und der Schweregrad der Nebenwirkungen ähnlich wie bei Erwachsenen sind, ist die Häufigkeit der folgenden Nebenwirkungen bei Kindern höher:

Tachykardie, verstopfte Nase und Rhinitis „häufig“ (d.h. $\geq 1/100$ bis $< 1/10$) bei Kindern und Jugendlichen und „gelegentlich“ (d.h. $\geq 1/1\ 000$ bis $< 1/100$) bei Erwachsenen.

Konjunktivitis „häufig“ (d.h. $\geq 1/100$ bis $< 1/10$) bei Kindern und Jugendlichen und „selten“ (d.h. $\geq 1/10\ 000$ bis $< 1/1\ 000$) bei Erwachsenen.

Tremor und Urtikaria „gelegentlich“ (d.h. $\geq 1/1\ 000$ bis $< 1/100$) bei Kindern und Jugendlichen und „selten“ (d.h. $\geq 1/10\ 000$ bis $< 1/1\ 000$) bei Erwachsenen.

Das Gesamtsicherheitsprofil von Ramipril bei Kindern und Jugendlichen unterscheidet sich nicht signifikant vom Sicherheitsprofil bei Erwachsenen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 WIEN
 ÖSTERREICH
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

In Bezug auf Ramipril

Symptome

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

Management

Der Patient ist engmaschig zu überwachen und hat eine symptomatische und unterstützende Therapie zu erhalten. Zu möglichen Maßnahmen gehören eine primäre Detoxifikation (Magenspülung, Gabe eines Adsorptionsmittels) und Maßnahmen zur Wiederherstellung des hämodynamischen Gleichgewichts, wie die Gabe von α_1 -adrenergen Agonisten oder von Angiotensin II (Angiotensinamid). Ramiprilat, der aktive Metabolit von Ramipril kann nur schlecht durch Dialyse aus dem allgemeinen Blutkreislauf entfernt werden.

In Bezug auf Amlodipin

Es gibt nur begrenzte Erfahrungen mit beabsichtigten Überdosierungen bei Menschen.

Symptome

Die vorliegenden Daten lassen vermuten, dass eine markante Überdosierung zu ausgeprägter peripherer

Vasodilatation und möglicherweise zu reflektorischer Tachykardie führen kann. Es wurden Fälle von ausgeprägter und wahrscheinlich andauernder systemischer Hypotonie bis hin zum Schock, einschließlich Schock mit tödlichem Ausgang, berichtet.

Als Folge einer Überdosierung mit Amlodipin wurde selten von nicht-kardiogenem Lungenödem berichtet, welches sich verzögert manifestieren kann (24–48 Stunden nach Einnahme) und Beatmungshilfe erforderlich macht. Frühzeitige Wiederbelebungsmaßnahmen (einschließlich Flüssigkeitsüberschuss) zum Erhalt der Durchblutung und der Herzleistung können Auslöser sein.

Behandlung

Bei klinisch relevanter Hypotonie aufgrund einer Überdosis Amlodipin bedarf es aktiver Unterstützung des Herz-Kreislauf-Systems einschließlich engmaschiger Überwachung von Herz- und Lungenfunktion, Hochlagerung der Extremitäten und Kontrolle der Flüssigkeitsbilanz und der Urinausscheidung. Zur Wiederherstellung des Gefäßtonus und des Blutdrucks kann ein Vasokonstriktor verabreicht werden, sofern dieser nicht kontraindiziert ist. Intravenös verabreichtes Kalziumgluconat kann bei der Umkehr der Effekte der Kalziumkanalblockade von Nutzen sein.

Eine Magenspülung kann in bestimmten Fällen hilfreich sein. Bei gesunden Probanden hat sich gezeigt, dass durch die Gabe von Aktivkohle bis zu 2 Stunden nach der Einnahme von 10 mg Amlodipin die Resorption von Amlodipin verringert wird.

Da Amlodipin in großem Umfang an Plasmaproteine gebunden wird, ist eine Dialyse nicht Erfolg versprechend.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin Converting Enzym(ACE)-Hemmer und Kalziumkanalblocker
ATC-Code: C09BB07

Ramipril

Wirkmechanismus

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

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

Pharmakodynamische Wirkungen

Antihypertensive Eigenschaften

Die Gabe von Ramipril bewirkt eine deutliche Abnahme 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 tritt die blutdrucksenkende Wirkung einer Einzeldosis 1–2 Stunden nach der oralen Einnahme ein. Die maximale Wirkung einer Einzeldosis wird in der Regel 3–6 Stunden nach der oralen Einnahme erreicht. Die blutdrucksenkende Wirkung einer Einzeldosis hält in der Regel über 24 Stunden an.

Die maximale blutdrucksenkende Wirkung einer kontinuierlichen Behandlung mit Ramipril wird in der Regel nach 3–4 Wochen erreicht. Es ist belegt, dass die blutdrucksenkende Wirkung über eine 2-jährige

Langzeittherapie erhalten bleibt. Plötzliches Absetzen von Ramipril führt zu keinem schnellen übermäßigen Blutdruckanstieg.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Kardiovaskuläre Prävention

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 für eine kardiovaskuläre 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.

Tabelle 1: 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
Myokardinfarkt	9,9	12,3	0,80 (0,70–0,90)	< 0,001
Kardiovaskulär bedingter Tod	6,1	8,1	0,74 (0,64–0,87)	< 0,001
Zerebraler Insult	3,4	4,9	0,68 (0,56–0,84)	< 0,001
Sekundäre Endpunkte				
Tod beliebiger Ursache	10,4	12,2	0,84 (0,75–0,95)	0,005
Revaskularisierung	16,0	18,3	0,85 (0,77–0,94)	0,002
Krankenhausaufenthalt wegen instabiler Angina	12,1	12,3	0,98 (0,87–1,10)	NS
Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz	3,2	3,5	0,88 (0,70–1,10)	0,25
Diabetes-bedingte Komplikationen	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.

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Systems (RAAS)

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

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

diabetischer Nephropathie durchgeführt.

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

Aus diesem Grund sind ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig anzuwenden.

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

Pädiatrische Population

In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie mit 244 pädiatrischen Patienten mit Hypertonie (73 % primäre Hypertonie) im Alter von 6–16 Jahren erhielten die Patienten eine niedrige, mittlere oder hohe Ramiprildosis um Ramiprilat-Plasmakonzentrationen zu erreichen, die dem Dosisbereich für Erwachsene von 1,25 mg, 5 mg und 20 mg auf Basis des Körpergewichts entsprachen. Nach 4 Wochen war Ramipril unwirksam bezüglich des Endpunktes systolische Blutdrucksenkung, senkte aber den diastolischen Blutdruck in der höchsten Dosis. Sowohl mittlere als auch hohe Ramiprildosen senkten signifikant den systolischen und diastolischen Blutdruck bei Kindern mit bestätigter Hypertonie.

Dieser Effekt wurde nicht in einer 4-wöchigen, randomisierten, doppelblinden Dosisescalationsstudie mit Absetzversuch bei 218 pädiatrischen Patienten im Alter von 6–16 Jahren (75 % primäre Hypertonie) gesehen, in der sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruck einen mäßigen Reboundeffekt zeigte, jedoch keine statistisch signifikante Rückkehr zum Ausgangswert. Dies galt für alle drei geprüften Dosierungen (niedrige Dosis [0,625 mg–2,5 mg], mittlere Dosis [2,5 mg–10 mg] oder hohe Dosis [5 mg–20 mg] Ramipril basierend auf dem Körpergewicht). Ramipril hatte keine lineare Dosis-Wirkungsbeziehung bei den untersuchten Kindern und Jugendlichen.

Amlodipin

Wirkmechanismus

Amlodipin ist ein Kalziumantagonist vom Dihydropyridin-Typ, der den Einstrom von Kalziumionen in die Herzmuskelzellen und glatten Gefäßmuskelzellen hemmt (Blockade der langsamen Kalziumkanäle; Kalziumkanalblocker).

Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin beruht auf der Erschlaffung der glatten Gefäßmuskulatur. Die genaue Wirkungsweise, durch die Amlodipin antianginös wirkt, ist noch nicht vollständig bekannt, es verringert die Ischämie jedoch durch folgende zwei Wirkungen:

- 1) Amlodipin erweitert die peripheren Arteriolen. Damit wird der periphere Widerstand (Nachlast), gegen den das Herz arbeiten muss, gesenkt. Da die Herzfrequenz stabil bleibt, verringert diese Entlastung des Herzens den myokardialen Energieverbrauch und den Sauerstoffbedarf.
- 2) Der Wirkmechanismus von Amlodipin schließt wahrscheinlich auch eine Dilatation der koronaren Hauptarterien und der koronaren Arteriolen sowohl in normalen als auch in ischämischen Bereichen ein. Durch diese Dilatation wird die myokardiale Sauerstoffversorgung verbessert, sogar bei Spasmen der Koronararterien (Prinzmetal-Angina oder Variantenangina).

Bei Hypertonikern führt die einmal tägliche Gabe von Amlodipin zu einer signifikanten Senkung des

Blutdrucks im Liegen und im Stehen über 24 Stunden. Aufgrund des langsamen Wirkungseintritts ist bei Amlodipin-Gabe nicht mit akutem Blutdruckabfall zu rechnen.

Unter Amlodipin kam es zu keinen unerwünschten metabolischen Wirkungen oder zu Veränderungen der Lipidwerte. Es kann bei Patienten mit Asthma, Diabetes und Gicht angewendet werden.

Anwendung bei Patienten mit Herzinsuffizienz

In einer langfristigen und placebokontrollierten Studie (PRAISE-2) mit Amlodipin bei Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA Stadien III und IV ohne klinische Symptome oder objektive Befunde einer zugrundeliegenden ischämischen Erkrankung, die gleichzeitig mit ACE-Hemmern, Digitalis und Diuretika in stabiler Dosis behandelt wurden, ergab sich für Amlodipin kein Einfluss auf die gesamte kardiovaskuläre Mortalität. In der gleichen Patientenpopulation wurde Amlodipin mit vermehrt berichteten Lungenödemem in Verbindung gebracht.

Treatment-to-Prevent-Heart-Attack-Studie (ALLHAT)

Um neuere Therapieansätze zu vergleichen, wurden die Auswirkungen auf Mortalität und Morbidität in einer randomisierten doppelblinden Studie untersucht (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, ALLHAT): täglich 2,5 bis 10 mg Amlodipin (Kalziumkanalblocker) oder 10 bis 40 mg Lisinopril (ACE-Hemmer) täglich als First-Line-Therapie im Vergleich mit dem Thiaziddiuretikum Chlortalidon (12,5 bis 25 mg täglich) bei leichter bis mittelschwerer Hypertonie.

In diese Studie wurden insgesamt 33 357 Hypertoniepatienten ab einem Alter von 55 Jahren eingeschlossen und über durchschnittlich 4,9 Jahre beobachtet. Sie hatten mindestens einen zusätzlichen Risikofaktor für eine koronare Herzkrankheit, einschließlich Myokardinfarkt oder Apoplex in der Anamnese (> sechs Monate vor Einschluss in die Studie) bzw. eine andere nachgewiesene atherosklerotische Herz-Kreislaufkrankung (insgesamt 51,5 %), Typ 2 Diabetes (36,1 %) HDL-C < 35 mg/dl (11,6 %), durch EKG oder Echokardiographie bestätigte linksventrikuläre Hypertrophie (20,9 %), Zigarettenraucher (21,9 %).

Der primäre Endpunkt war die Kombination aus Tod durch koronare Herzkrankheit und nicht tödlichem Myokardinfarkt. Zwischen der Amlodipin-Therapie und der Chlortalidon-Therapie ergab sich hinsichtlich des primären Endpunkts kein signifikanter Unterschied (RR 0,98; 95 %-KI 0,90 bis 1,07; p = 0,65). Bei den sekundären Endpunkten war die Häufigkeit von Herzinsuffizienz (Bestandteil eines zusammengesetzten kardiovaskulären Endpunkts) in der Amlodipin-Gruppe im Vergleich mit der Chlortalidon-Gruppe signifikant höher (10,2 % vs. 7,7 %; RR 1,38; 95 %-KI 1,25 bis 1,52; p < 0,001). Bei der Gesamtmortalität gab es jedoch zwischen der Amlodipin-Therapie und der Chlortalidon-Therapie keine signifikanten Unterschiede (RR 0,96; 95 %-KI 0,89 bis 1,02; p = 0,20).

Anwendung bei Kindern (6 Jahre und älter)

In einer Studie, die 268 Kinder im Alter von 6 bis 17 Jahren mit überwiegend sekundärer Hypertonie einschloss, zeigte der Vergleich einer 2,5 mg Dosis und einer 5,0 mg Dosis Amlodipin mit Placebo, dass beide Dosierungen den systolischen Blutdruck signifikant stärker senkten als Placebo. Der Unterschied zwischen den beiden Dosierungen war nicht statistisch signifikant.

Die Langzeiteffekte von Amlodipin auf das Wachstum, die Pubertät und die generelle Entwicklung wurden nicht untersucht. Die Langzeitwirkung von Amlodipin bei einer Behandlung in der Kindheit zur Verringerung kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter ist ebenfalls nicht bekannt.

Die Europäische Arzneimittelagentur hat für Ramipril/Amlodipin eine Freistellung zur Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen im zugelassenen Anwendungsgebiet gewährt (siehe Abschnitt 4.2 unter „Kinder und Jugendliche“).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ramipril

Resorption

Ramipril wird nach oraler Anwendung schnell aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert: Maximale

Plasmakonzentrationen von Ramipril werden innerhalb von 1 Stunde erzielt. Basierend auf 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 beträgt nach oraler Gabe von 2,5 mg und 5 mg Ramipril 45 %.

Maximale Plasmakonzentrationen von Ramiprilat, dem einzigen aktiven Metaboliten von Ramipril werden 2–4 Stunden nach der Einnahme von Ramipril erreicht. Steady-State-Plasmakonzentrationen von Ramiprilat werden bei 1-mal täglicher Gabe der üblichen Ramipril-Dosierungen ungefähr am 4. Behandlungstag erreicht.

Verteilung

Die Serumproteinbindung beträgt für Ramipril etwa 73 %, für Ramiprilat ungefähr 56 %.

Biotransformation

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 größtenteils 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 der Ramiprilatkonzentration beträgt nach wiederholter 1-mal 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 Plasmakonzentrationen von Ramiprilat, die langsamer abnehmen als bei Nierengesunden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2)

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

Stillzeit

Eine einzelne orale Dosis Ramipril ergab keine nachweisbare Konzentration von Ramipril und seinen Metaboliten in der Muttermilch. Jedoch ist der Effekt von Mehrfachdosen nicht bekannt.

Pädiatrische Population

Das pharmakokinetische Profil von Ramipril wurde bei 30 pädiatrischen Patienten mit Hypertonie im Alter von 2–16 Jahren und einem Körpergewicht ≥ 10 kg untersucht. Nach Dosen von 0,05–0,2 mg/kg wurde Ramipril schnell und umfangreich zu Ramiprilat metabolisiert. Maximale Plasmaspiegel von Ramiprilat traten innerhalb von 2–3 Stunden auf. Die Ramiprilat-Ausscheidung korrelierte stark mit dem Logarithmus des Körpergewichts ($p < 0,01$) und mit der Dosis ($p > 0,001$). Die Clearance und das Verteilungsvolumen stiegen mit steigendem Kindesalter bei jeder Dosisgruppe an. Die Dosis von 0,05 mg/kg führte bei Kindern zu einer vergleichbaren Wirkstoffbelastung wie 5 mg Ramipril bei Erwachsenen. Die Dosis von 0,2 mg/kg resultierte bei Kindern in einer höheren Wirkstoffbelastung als die für Erwachsene empfohlene Maximaldosis von 10 mg pro Tag.

Amlodipin

Resorption, Verteilung, Plasmaeiweißbindung

Nach Einnahme therapeutischer Dosen wird Amlodipin gut resorbiert, wobei Spitzenkonzentrationen nach 6–12 Stunden erreicht werden. Die absolute Bioverfügbarkeit beim Menschen beträgt etwa 64–80 %. Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 21 l/kg. *In vitro* konnte gezeigt werden, dass etwa 97,5 % des zirkulierenden Amlodipin an Plasmaeiweiße gebunden sind.

Die Bioverfügbarkeit von Amlodipin ist unabhängig von der Nahrungsaufnahme.

Biotransformation/Elimination

Die terminale Plasmahalbwertszeit beträgt 35–50 Stunden und ermöglicht eine einmal tägliche Dosierung. Amlodipin wird in der Leber größtenteils zu inaktiven Metaboliten verstoffwechselt. Im Urin werden 10 % der Substanz unverändert sowie 60 % der Metaboliten ausgeschieden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Zur Anwendung von Amlodipin bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen sehr begrenzte klinische Daten vor. Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion zeigen eine verringerte Clearance von Amlodipin, was zu einer verlängerten Halbwertszeit und einer um ca. 40–60 % erhöhten AUC führt.

Ältere Patienten

Die Zeitspanne bis zum Erreichen von maximalen Plasmakonzentrationen ist bei älteren und jüngeren Patienten gleich. Bei älteren Patienten scheint die Amlodipin-Clearance herabgesetzt zu sein, was zu einer Erhöhung von AUC und der Eliminationshalbwertszeit führt. Die Erhöhung der AUC und der Eliminationshalbwertszeit bei Patienten mit Herzinsuffizienz entsprach den Erwartungen in Bezug auf die untersuchte Altersgruppe.

Pädiatrische Population

Es wurde eine Studie zur Populationskinetik mit 74 hypertensiven Kindern im Alter von 12 Monaten bis 17 Jahren (mit 34 Patienten im Alter von 6–12 Jahren und 28 Patienten im Alter von 13–17 Jahren) durchgeführt, die Amlodipin zwischen 1,25 mg und 20 mg entweder einmal oder zweimal täglich erhielten. Bei den Kindern von 6–12 Jahren und bei den Jugendlichen von 13–17 Jahren betrug die durchschnittliche orale Clearance (CL/F) 22,5 bzw. 27,4 l/h bei den männlichen Personen und 16,4 bzw. 21,3 l/h bei den weiblichen Personen. Es wurde eine große Expositionsvariabilität zwischen den einzelnen Personen beobachtet. Die berichteten Daten bei Kindern unter 6 Jahren sind begrenzt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Bezug auf Ramipril

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

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

Bei Hunden und Affen wurde ab einer Tagesdosis von 250 mg/kg 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 und darüber an tragende oder säugende Ratten führte bei den Nachkommen zu irreversiblen Nierenschädigungen (Nierenbeckenerweiterung).

Umfassende Studien zur Mutagenität mit mehreren Testmodellen ergaben keine Anzeichen für mutagene oder genschädigende Eigenschaften von Ramipril.

Irreversible Nierenschädigung wurde bei sehr jungen Ratten beobachtet, die eine Einmaldosis Ramipril erhielten.

In Bezug auf Amlodipin

Reproduktionstoxizität

In tiereperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität wurden bei Ratten und Mäusen ein verspäteter Geburtszeitpunkt, eine Verlängerung der Wehentätigkeit und eine erhöhte Mortalität der Nachkommen beobachtet. Dabei wurde Amlodipin in der 50-fachen Dosierung der maximal für Menschen empfohlenen Dosis verabreicht (basierend auf mg/kg).

Beeinträchtigung der Fertilität

Die Gabe von Amlodipin hatte keinen Einfluss auf die Fruchtbarkeit von Ratten (Gabe bei Männchen über 64 Tage und bei Weibchen über 14 Tage vor der Paarung). Die verabreichten Dosierungen betragen bis zu 10 mg/kg/Tag. Dies entspricht dem 8-fachen der maximalen für Menschen empfohlenen Dosis von 10 mg, basierend auf mg/m².

In einer weiteren Studie an Ratten wurden männliche Ratten über 30 Tage mit Amlodipinbesilat in einer der Humandosierung vergleichbaren Dosisstärke (basierend auf mg/kg) behandelt. Dabei zeigten sich eine Abnahme des follikelstimulierenden Hormons und der Testosteronwerte im Plasma sowie eine Abnahme der Spermiedichte und der Anzahl an reifen Spermatozoen und Sertoli-Zellen.

Kanzerogenes/mutagenes Potential

Bei Ratten und Mäusen, die über 2 Jahre Amlodipin im Futter erhielten in Dosierungen die einer täglich Dosis von 0,5 mg, 1,25 mg und 2,5 mg/kg/Tag entsprechen, zeigten sich keine Anzeichen von Kanzerogenität. Die höchste Dosis, die die Tiere dabei erhielten (bei Mäusen ähnlich, bei Ratten das 2-fache der maximal empfohlenen klinischen Dosierung* von 10 mg basierend auf mg/m²), war dabei bei Mäusen ähnlich hoch wie die maximal tolerierte Dosis, nicht jedoch bei Ratten. Mutagenitätsstudien zeigten weder auf Gen- noch auf Chromosomenebene einen Einfluss von Amlodipin.

* basierend auf einen 50 kg schweren Patienten

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselfüllung

mikrokristalline Cellulose
wasserfreies Kalziumhydrogenphosphat
pregelatinierte Maisstärke
Natriumstärkeglycolat (Typ A)
Natriumstearylumurat

Ramipril/Amlodipin Genericon 2,5 mg/5 mg; 5 mg/5 mg; 10 mg/5 mg; 5 mg/10 mg

Kapselhülle

Eisenoxid rot (E172)
Titandioxid (E171)
Gelatine

Ramipril/Amlodipin Genericon 10 mg/10 mg

Kapselhülle

Eisenoxid gelb (E172)
Eisenoxid schwarz (E172)
Eisenoxid rot (E172)
Titandioxid (E171)
Gelatine

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ramipril/Amlodipin Genericon 2,5 mg/5 mg:
2 Jahre

Ramipril/Amlodipin Genericon 5 mg/5 mg; 10 mg/5 mg; 5 mg/10 mg; 10 mg/10 mg:
30 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PA/Aluminium/PVC/Aluminium Blisterpackungen.

Packungsgrößen: 28, 30, 32, 56, 60, 90, 91, 96, 98, 100 Hartkapseln
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H.
A-8054 Graz
E-Mail: genericon@genericon.at

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Ramipril/Amlodipin Genericon 2,5 mg/5 mg Hartkapseln: 135662
Ramipril/Amlodipin Genericon 5 mg/5 mg Hartkapseln: 135663
Ramipril/Amlodipin Genericon 5 mg/10 mg Hartkapseln: 135666
Ramipril/Amlodipin Genericon 10 mg/5 mg Hartkapseln: 135664
Ramipril/Amlodipin Genericon 10 mg/10 mg Hartkapseln: 135665

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung:

Ramipril/Amlodipin Genericon 2,5 mg/5 mg, 5 mg/5 mg, 10 mg/10 mg Hartkapseln: 24.07.2014
Ramipril/Amlodipin Genericon 5 mg/10 mg, 10 mg/5 mg Hartkapseln: 12.09.2014

Verlängerung der Zulassung:

Ramipril/Amlodipin Genericon 2,5 mg/5 mg, 5 mg/5 mg, 10 mg/10 mg Hartkapseln: 14.05.2019
Ramipril/Amlodipin Genericon 5 mg/10 mg, 10 mg/5 mg Hartkapseln: 14.05.2019

10. STAND DER INFORMATION

November 2023

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.