

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ramipril/Amlodipin Krka 5 mg/5 mg Hartkapseln
Ramipril/Amlodipin Krka 5 mg/10 mg Hartkapseln
Ramipril/Amlodipin Krka 10 mg/5 mg Hartkapseln
Ramipril/Amlodipin Krka 10 mg/10 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

5 mg/5 mg Hartkapseln:

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

5 mg/10 mg Hartkapseln:

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

10 mg/5 mg Hartkapseln:

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

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

5 mg/5 mg Hartkapseln:

Der Kapselkörper ist orangebraun mit der schwarzen Prägung 0505. Die Kapselkappe ist orangebraun. Die Hartkapseln sind gefüllt mit weißem oder fast weißem Pulver möglicherweise mit Kristallen. Kapselgröße Nr. 2.

5 mg/10 mg Hartkapseln:

Der Kapselkörper ist weiß bis fast weiß mit der grauen bis schwarzen Prägung 0510. Die Kapselkappe ist rotbraun. Die Hartkapseln sind gefüllt mit weißem oder fast weißem Pulver möglicherweise mit Kristallen. Kapselgröße Nr. 0.

10 mg/5 mg Hartkapseln:

Der Kapselkörper ist weiß bis fast weiß mit der grauen bis schwarzen Prägung 1005. Die Kapselkappe ist orangebraun. Die Hartkapseln sind gefüllt mit weißem oder fast weißem Pulver möglicherweise mit Kristallen. Kapselgröße Nr. 0.

10 mg/10 mg Hartkapseln:

Der Kapselkörper ist rotbraun mit der weißen Prägung 1010. Die Kapselkappe ist orangebraun. Die Hartkapseln sind gefüllt mit weißem oder fast weißem Pulver möglicherweise mit Kristallen. Kapselgröße Nr. 0.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ramipril/Amlodipin Krka 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

Die empfohlene Tagesdosis beträgt eine Hartkapsel in der verschriebenen Stärke.

Das Kombinationspräparat eignet sich nicht zur Initialtherapie.

Vor der Umstellung auf Ramipril/Amlodipin Krka müssen die Patienten auf stabile Dosen der einzelnen Wirkstoffe, die zur gleichen Zeit eingenommen werden, eingestellt werden. Die Dosis von Ramipril/Amlodipin Krka soll den Dosen der einzelnen Wirkstoffe der Kombination zum Zeitpunkt der Umstellung entsprechen.

Falls eine Dosisanpassung notwendig ist, ist zuerst individuell das Dosierungsschema für die Einzelkomponenten festzulegen.

Besondere Patientengruppen

Patienten unter Diuretika-Therapie

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

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.

Während der Behandlung mit Ramipril/Amlodipin Krka muss eine regelmäßige Kontrolle der Nierenfunktion und der Serumkaliumkonzentration erfolgen. Falls sich die Nierenfunktion verschlechtert, ist die Behandlung mit Ramipril/Amlodipin Krka abzubrechen und stattdessen sind die Einzelkomponenten in entsprechend angepasster Dosierung zu verabreichen.

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

- 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 muss wenige Stunden nach Abschluss der Hämodialyse verabreicht werden.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung von Amlodipin erforderlich. Amlodipin ist nicht dialysierbar. Bei dialysepflichtigen Patienten darf Amlodipin nur mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion kann sich die Halbwertszeit von Amlodipin verlängern. Bisher gibt es für diese Patientengruppe keine speziellen Dosisempfehlungen für Amlodipin, daher ist bei der Einnahme des Arzneimittels besondere Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Eine Behandlung mit Ramipril darf bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nur unter strenger ärztlicher Aufsicht eingeleitet werden. Die Tageshöchstdosis beträgt 2,5 mg Ramipril. Dosierungen mit 2,5 mg Ramipril sind bei diesem Arzneimittel nicht möglich.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten können die üblichen Dosierungen von Amlodipin verabreicht werden. Bei einer Dosissteigerung ist jedoch Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.2).

Die Anfangsdosis von Ramipril muss niedriger sein und die anschließende Dosiseinstellung allmählicher vorgenommen werden, da die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen höher ist. Eine Gabe von Ramipril/Amlodipin Krka bei sehr alten und gebrechlichen Patienten wird nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Ramipril/Amlodipin Krka bei Kindern unter 18 Jahren wird nicht empfohlen, da keine ausreichenden Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit vorliegen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Hartkapseln müssen einmal täglich zur selben Tageszeit zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Hartkapsel darf nicht zerkaut oder zerstoßen werden. Die Hartkapsel darf nicht mit Grapefruitsaft eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

In Bezug auf Ramipril:

- Angioödeme 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 Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Ramipril darf nicht bei hypotensiven oder hämodynamisch instabilen Patienten angewendet werden.
- die gleichzeitige Anwendung von Ramipril/Amlodipin Krka 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 Krka darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5).

In Bezug auf Amlodipin:

- schwere Hypotonie
- Schock (einschließlich kardiogener Schock)

- Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (z. B. höhergradige Aortenstenose)
- hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt

In Bezug auf Ramipril/Amlodipin:

- Alle Kontraindikationen der einzelnen Monokomponenten, die oberhalb aufgelistet sind, beziehen sich auch auf die Fixdosiskombination von Ramipril/Amlodipin.
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe anderen ACE-Hemmer (Angiotensin-Converting-Enzyme) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Alle Kontraindikationen der einzelnen Monokomponenten, die unterhalb aufgelistet sind, beziehen sich auch auf die Fixdosiskombination von Ramipril/Amlodipin.

In Bezug auf Ramipril:

Besondere Patientengruppen

Schwangerschaft

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

Patienten mit 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 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).

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

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

Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, darf dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen. ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten dürfen bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

- transiente oder persistierende Herzinsuffizienz nach Myokardinfarkt
- Patienten mit dem Risiko einer 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 muss vor und während der Behandlung überwacht werden und eine entsprechende Dosisanpassung insbesondere während der ersten Behandlungswochen vorgenommen werden. 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 einer Nierenfunktionsstörung.

Angioneurotische Ödeme

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

Bei Auftreten eines angioneurotischen Ödems ist die Behandlung abzubrechen.

Es ist sofort eine Notfallbehandlung einzuleiten. Der Patient ist für mindestens 12 bis 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 angioneurotischen Ödemen 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 eines Angioödems kontraindiziert. Eine Behandlung mit Sacubitril/Valsartan darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Ramipril begonnen werden. Eine Behandlung mit Ramipril darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

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

Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin bei Patienten begonnen wird, die bereits einen ACE-Hemmer einnehmen.

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 muss ein vorübergehendes Absetzen von Ramipril erwogen werden.

Elektrolytmonitoring Hyperkaliämie

Bei einigen Patienten unter ACE-Hemmern wie Ramipril wurde das Auftreten einer Hyperkaliämie beobachtet. 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. Zu Patienten, bei denen das Risiko einer Hyperkaliämie besteht, gehören Patienten mit Niereninsuffizienz, ältere Patienten (> 70 Jahre), nicht oder unzureichend behandelte Diabetiker oder Patienten, die Kaliumsalze, kaliumsparende Diuretika und andere Wirkstoffe, die das Serumkalium erhöhen (z. B. Heparin, Trimethoprim oder Co-Trimoxazol, auch bekannt als Trimethoprim/Sulfamethoxazol und insbesondere Aldosteron-Antagonisten oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker), anwenden oder Patienten, die an Dehydratation, akuter kardialer Dekompensation oder metabolischer Azidose leiden. Kaliumsparende Diuretika und Angiotensin-Rezeptor-Blocker sollten bei Patienten, die ACE-Hemmer erhalten, mit Vorsicht angewendet werden. Serumkalium und Nierenfunktion sind zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).

Elektrolytmonitoring Hyponatriämie

Das Syndrom der inadäquaten Ausschüttung von antidiuretischem Hormon (SIADH) und nachfolgende Hyponatriämie wurden 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 einer 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 erythematoses oder Sklerodermie) und allen Patienten, die gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln behandelt werden, die Veränderungen des Blutbildes verursachen können (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Ethnische Unterschiede

ACE-Hemmer verursachen bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe häufiger angioneurotische Ödeme 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 muss bei der Differentialdiagnose des Hustens berücksichtigt werden.

In Bezug auf Amlodipin:

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

Patienten mit Herzinsuffizienz

Patienten mit Herzinsuffizienz sollen mit Vorsicht behandelt werden. In einer Placebokontrollierten Langzeitstudie gab es im Vergleich zur Placebogruppe bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klassen III und IV) unter Amlodipin vermehrte Berichte von Lungenödemem (siehe Abschnitt 5.1). Kalziumkanalblocker, einschließlich Amlodipin, sollten bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden, da sie das Risiko zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse sowie das Mortalitätsrisiko erhöhen können.

Anwendung bei Patienten mit Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist die Halbwertszeit von Amlodipin verlängert, und die AUC-Werte sind höher. Dosisempfehlungen bestehen nicht. Mit der Amlodipintherapie sollte daher bei diesen Patienten am unteren Ende des Dosierungsbereichs begonnen werden. Sowohl bei Therapiebeginn als auch bei einer Dosiserhöhung sollte Amlodipin mit Vorsicht verabreicht werden. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion können eine langsame Dosistitration sowie engmaschige Überwachung notwendig sein.

Anwendung bei älteren Patienten

Bei älteren Patienten darf die Dosierung nur mit Vorsicht erhöht werden (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Amlodipin kann in dieser Patientengruppe in der üblichen Dosierung angewendet werden. Es besteht keine Korrelation zwischen dem Grad der Nierenfunktionsstörung und den Veränderungen der Amlodipin-Plasmaspiegel. Amlodipin ist nicht dialysierbar.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In Bezug auf Ramipril:

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 schwerer anaphylaktoider Reaktionen (siehe Abschnitt 4.3). Wenn eine solche Behandlung erforderlich ist, muss die Verwendung einer anderen Dialysemembran oder eine andere Antihypertensiva-Klasse erwogen werden. Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Sacubitril/Valsartan ist wegen des erhöhten Risikos eines Angioödems kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung

Kaliumsalze, Heparin, kaliumsparende 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. Vorsicht ist auch geboten, wenn Ramipril zusammen mit anderen Mitteln gegeben wird, die das Serumkalium erhöhen, wie 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.

Ciclosporin

Bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und Ciclosporin 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 eines Blutdruckabfalls ist zu erwarten (siehe Abschnitt 4.2 über Diuretika).

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Systems (RAAS) mit ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern oder Aliskiren

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 Ergebnissen wie Hypotonie, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einher geht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

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 NSAIDs das Risiko einer Nierenfunktionsstörung und eines Anstiegs des Serumkaliumspiegels erhöhen.

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

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, Verapamil oder Diltiazem) kann zu einer signifikanten Erhöhung der Amlodipin-Exposition führen. Die klinischen Konsequenzen der geänderten Pharmakokinetik können bei älteren Patienten

ausgeprägter sein. Daher können eine klinische Kontrolle sowie eine Dosisanpassung notwendig werden.

Clarithromycin: Clarithromycin ist ein Inhibitor von CYP3A4. Bei Patienten, die Clarithromycin zusammen mit Amlodipin erhalten, besteht ein erhöhtes Risiko für Hypotonie. Bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin und Amlodipin wird eine engmaschige Überwachung der Patienten empfohlen.

CYP3A4-Induktoren:

Bei gleichzeitiger Anwendung von bekannten CYP3A4-Induktoren kann es zu unterschiedlichen Plasmaspiegeln von Amlodipin kommen. Somit sollte der Blutdruck überwacht und eine Dosisregulierung in Betracht gezogen werden, sowohl während als auch nach der gleichzeitigen Gabe insbesondere von starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Johanniskraut [*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 Hyperkaliämierisikos wird empfohlen, eine gleichzeitige Gabe von Kalziumkanalblockern 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 Blutdrucksenkung anderer Arzneimittel mit antihypertensiver Wirkung.

Tacrolimus: Bei gleichzeitiger Verabreichung von Amlodipin besteht das Risiko eines erhöhten Tacrolimusspiegels im Blut. 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.

Inhibitoren von mTOR (mechanistic Target of Rapamycin): 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 bei gesunden Freiwilligen oder anderen Populationen mit Ausnahme von Patienten mit Nierentransplantationen durchgeführt, wobei unterschiedliche Erhöhungen der Talkonzentration (im Durchschnitt 0 % - 40 %) von Ciclosporin beobachtet wurden. Bei Patienten mit Nierentransplantationen, die mit Amlodipin und Ciclosporin behandelt werden, muss in Erwägung gezogen werden, den Ciclosporinspiegel zu überwachen und nötigenfalls Dosisreduktionen vorzunehmen.

Simvastatin: Die gleichzeitige Mehrfachgabe von 10 mg Amlodipin mit 80 mg Simvastatin führte, im Vergleich zur alleinigen Gabe von Simvastatin, zu einer 77 %igen Erhöhung der Simvastatin-Exposition. Bei Patienten, die Amlodipin erhalten, ist die Dosis von Simvastatin 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

Angesichts der Auswirkungen der einzelnen Monokomponenten in diesem Kombinationsprodukt auf Schwangerschaft und Stillzeit:

Die Anwendung von Ramipril/Amlodipin Krka wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen und ist im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester kontraindiziert.

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

Schwangerschaft

In Bezug auf Ramipril:

Die Anwendung von Ramipril/Amlodipin Krka wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von Ramipril im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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

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

In Bezug auf Amlodipin:

Die Sicherheit von Amlodipin während der Schwangerschaft konnte bisher noch 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 keine sichereren Therapiealternativen zur Verfügung stehen und die Krankheit ein höheres Risiko für Mutter und Fötus bedingt.

Stillzeit

In Bezug auf Ramipril:

Da keine hinreichenden Daten über die Verwendung von Ramipril während der Stillzeit vorliegen (siehe Abschnitt 5.2), sind alternative Behandlungen mit etabliertem Sicherheitsprofil während der Stillzeit vorzuziehen, insbesondere beim Stillen von Neu- oder Frühgeborenen.

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 im Hinblick auf einen möglichen Einfluss von Amlodipin auf die Fertilität sind ungenügend. In einer Studie an Ratten zeigten sich Auswirkungen 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 Krka hat geringen oder mäßigen Einfluss 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 das Bedienen von Maschinen ist mehrere Stunden nach der 1. Dosis oder nachfolgenden Dosiserhöhungen nicht ratsam. Vorsicht ist besonders zu Beginn der Behandlung angezeigt.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Im Sicherheitsprofil von Ramipril sind anhaltender trockener Husten und Reaktionen aufgrund eines Blutdruckabfalls genannt. Zu schweren Nebenwirkungen gehören Schlaganfall, Herzinfarkt, angioneurotische Ödeme, 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.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	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	
Erkrankungen des Immunsystems	Sehr selten		allergische Reaktionen
	Nicht bekannt	anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen, Anstieg antinukleärer Antikörper	
Endokrine Störungen	Nicht bekannt	Syndrom der inadäquaten antidiuretischen Hormonsekretion (SIADH)	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Anstieg des Serumkaliums	
	Gelegentlich	Anorexie, Appetitlosigkeit	
	Sehr selten		Hyperglykämie
	Nicht bekannt	Abfall des Serumnatriums	
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Depressive Verstimmungen, Angst, Nervosität, Unruhe, Schlafstörungen einschließlich Somnolenz	Schlaflosigkeit, Stimmungsschwankungen (einschließlich Angstgefühl), Depression

Systemorganklasse	Häufigkeit	Ramipril	Amlodipin
	Selten	Verwirrtheit	Verwirrtheit
	Nicht bekannt	Aufmerksamkeitsstörungen	
Erkrankungen des Nervensystems	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
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Sehstörungen einschließlich verschwommenes Sehen	Sehstörungen (Diplopie)
	Selten	Konjunktivitis	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Gelegentlich		Tinnitus
	Selten	Hörstörungen, Tinnitus	
Herzerkrankungen	Häufig		Palpitationen
	Gelegentlich	Myokardischämie einschließlich Angina Pectoris oder Myokardinfarkt, Tachykardie, Arrhythmie,	

Systemorganklasse	Häufigkeit	Ramipril	Amlodipin
		Palpitationen, periphere Ödeme	
	Sehr selten		Myokardinfarkt, Arrhythmie (einschließlich Bradykardie, ventrikuläre Tachykardien und Vorhofflimmern)
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hypotonie, orthostatischer Blutdruckabfall, Synkope	Hautrötung mit Wärmegefühl
	Gelegentlich	Hautrötung mit Wärmegefühl	Hypotonie
	Selten	Gefäßstenose, Hypoperfusion, Vaskulitis	
	Sehr selten		Vaskulitis
	Nicht bekannt	Raynaud-Syndrom	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum	Häufig	trockener Reizhusten, Bronchitis, Sinusitis, Dyspnoe	
	Gelegentlich	Bronchospasmus einschließlich Verschlechterung eines Asthma bronchiale, Schwellungen der Nasenschleimhaut	Dyspnoe, Rhinitis
	Sehr selten		Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Entzündungen des Magen-Darm-Traktes, Verdauungsstörungen, Bauchschmerzen, Dyspepsie, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen	Bauchschmerzen, Übelkeit
	Gelegentlich	Pankreatitis (in Ausnahmefällen mit Todesfolge), Anstieg der Pankreasenzyme, angioneurotische Ödeme des Dünndarms, Schmerzen im	Erbrechen, Dyspepsie, veränderte Stuhlgewohnheiten (einschließlich Diarrhoe und Obstipation), Mundtrockenheit

Systemorganklasse	Häufigkeit	Ramipril	Amlodipin
		Oberbauch einschließlich Gastritis, Obstipation, Mundtrockenheit	
	Selten	Glossitis	
	Sehr selten		Pankreatitis, Gastritis, Gingivahyperplasie
	Nicht bekannt	Stomatitis aphtosa	
Leber- und Gallenerkrankungen	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 zytolytische Hepatitis (in Ausnahmefällen mit Todesfolge)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Exanthem, insbesondere makulopapulös	
	Gelegentlich	angioneurotische Ödeme, in Ausnahmefällen kann die Atemwegsobstruktion aufgrund der Angioödeme tödlich sein; Pruritus; Hyperhidrose	Alopezie, Purpura, Hautverfärbung, vermehrtes Schwitzen, Pruritus, Ausschlag, Exanthem
	Selten	exfoliative Dermatitis, Urtikaria, Onycholyse	
	Sehr selten	Photosensibilität	Angioödem, Erythema multiforme, Urtikaria, exfoliative Dermatitis Stevens-Johnson-Syndrom,

Systemorganklasse	Häufigkeit	Ramipril	Amlodipin
			QuinckeÖdem, Photosensitivität
	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
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Muskelkrämpfe, Myalgie	Schwellung der Knöchel
	Gelegentlich	Arthralgien	Arthralgien, Myalgien, Muskelkrämpfe, Rückenschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Nierenfunktions- störungen, einschließlich akutes Nierenversagen, gesteigerte Diurese, Verschlechterung einer vorbestehenden Proteinurie, Anstieg von Serumharnstoff, Anstieg von Serumkreatinin	Miktionsstörungen, Nykturie, erhöhte Miktionsfrequenz
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich	Vorübergehende erektile Impotenz, verminderte Libido	Impotenz, Gynäkomastie
	Nicht bekannt	Gynäkomastie	Ödeme, Müdigkeit
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Brustschmerzen, Müdigkeit	Brustschmerzen, Asthenie, Schmerzen, Unwohlsein
	Gelegentlich	Fieber	
	Selten	Asthenie	
Untersuchungen	Gelegentlich		Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme

* meistens im Zusammenhang mit Cholestase

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

Es gibt keine Informationen zu Überdosierungen von Ramipril/Amlodipin bei Menschen.

In Bezug auf Ramipril:

Zu Symptomen einer Überdosierung von ACE-Hemmern gehören übermäßige Dilatation peripherer Gefäße (mit ausgeprägter Hypotonie, Schock), Bradykardie, Elektrolytstörungen, 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, wird durch Hämodialyse aus dem allgemeinen Blutkreislauf nur schlecht entfernt.

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 Wiederbelebensmaßnahmen (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: Angiotension 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 placebo-kontrollierten 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				
	Ramipril %	Placebo %	Relatives Risiko (Konfidenz-intervall 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.

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 darf ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

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

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

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA Grad II bis IV zeigten hämodynamische Studien und kontrollierte klinische Belastungsstudien keine klinische Verschlechterung durch Amlodipin in den Messparametern Belastbarkeit, linksventrikuläre Ejektionsfraktion und klinische Symptomatik.

Eine placebokontrollierte Studie (PRAISE) zur Untersuchung von Patienten mit Herzinsuffizienz im NYHA Grad III und IV, die mit Digoxin, Diuretika und ACE-Hemmern behandelt wurden, zeigte, dass Amlodipin zu keiner Erhöhung des Mortalitätsrisikos oder der kombinierten Mortalität und Morbidität bei Patienten mit Herzinsuffizienz führte.

In einer anschließenden, langfristigen, placebokontrollierten Studie (PRAISE-2) mit Amlodipin bei Patienten mit Herzinsuffizienz im NYHA Grad 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, zeigte, dass Amlodipin keine Wirkung auf die gesamt kardiovaskuläre Mortalität hat. In der gleichen Patientenpopulation wurde Amlodipin mit vermehrt berichteten Lungenödemen 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; $p = 0,20$).

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 den Nachweis 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 Anwendung 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 1mal täglicher Gabe der üblichen Ramipril-Dosierungen ungefähr am vierten Behandlungstag erreicht.

Verteilung

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

Biotransformation

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

Elimination

Die Ausscheidung der Metaboliten erfolgt größtenteils renal. Die Ramiprilat-Plasmakonzentrationen nehmen polyphasisch ab. Aufgrund der starken Sättigungsbindung 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 1mal täglicher Gabe von 5-10 mg Ramipril 13-17 Stunden und länger bei der Gabe der niedrigeren Dosen von 1,25-2,5 mg. Dieser Unterschied beruht auf der Sättigungskapazität der Enzym-Ramiprilat-Bindung.

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 Patienten mit normaler Nierenfunktion.

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 bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion unterscheidet sich nicht von der bei Patienten mit normaler Leberfunktion.

Stillzeit

Nach einmaliger Einnahme von 10 mg Ramipril konnte der Wirkstoff in der Muttermilch nicht nachgewiesen werden. Der Effekt bei wiederholter Einnahme ist nicht bekannt.

Amlodipin

Resorption, Verteilung, Plasmaproteinbindung

Nach oraler Anwendung therapeutischer Dosen wird Amlodipin gut mit Spitzenkonzentrationen nach 6 bis 12 Stunden resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit beim Menschen beträgt etwa 64 bis 80 %. Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 21 l/kg. In vitro konnte gezeigt werden, dass etwa 97,5 % des zirkulierenden Amlodipin an Plasmaproteine gebunden sind.

Die Bioverfügbarkeit von Amlodipin ist unabhängig von der Nahrungsaufnahme.

Biotransformation/Elimination

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

Anwendung bei eingeschränkter 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 bis 60 % erhöhten AUC führt.

Anwendung bei älteren Patienten

Die Zeitspanne bis zum Erreichen von maximalen Plasmakonzentrationen ist bei älteren und jüngeren Patienten vergleichbar. Bei älteren Patienten scheint die Amlodipin-Clearance herabgesetzt zu sein, was zu einer Erhöhung der 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.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Ramipril

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

Studien mit andauernder oraler Gabe wurden an Ratten, Hunden und Affen durchgeführt. Dabei traten bei allen drei Spezies Anzeichen von Elektrolytverschiebungen im Plasma und Blutbildveränderungen auf. Bei Hunden und Affen wurde ab einer Tagesdosis von 250 mg/kg/Tag als Ausdruck der pharmakodynamischen Aktivität von Ramipril eine erhebliche Vergrößerung des juxtaglomerulären Apparats beobachtet. Tagesdosen von 2 mg/kg Körpergewicht und Tag bei Ratten, 2,5 mg/kg Körpergewicht und Tag bei Hunden und 8 mg /kg Körpergewicht und Tag bei Affen zeigten keine schädlichen Wirkungen. In Studien zur Reproduktionstoxizität an Ratten, Kaninchen und Affen zeigten sich 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 trächtige oder säugende Ratten führte bei den Nachkommen zu irreversiblen Nierenschädigungen (Nierenbeckenerweiterung).

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

Amlodipin

Reproduktionstoxizität:

In tierexperimentellen 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 50fachen 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 8fachen* 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 über das Futter in Dosierungen, die einer täglich Dosis von 0,5 mg, 1,25 mg und 2,5 mg/kg/Tag entsprechen, erhielten, zeigten sich keine Anzeichen von Kanzerogenität. Die höchste Dosis, die die Tiere dabei erhielten (bei Mäusen ähnlich, bei Ratten das 2fache der maximal empfohlenen klinischen Dosierung* von 10 mg basierend auf mg/m²), war 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

Hypromellose 6cP
vorgelatinisierte Maisstärke
Mikrokristalline Cellulose
Magnesiumstearat (E 470b)

Kapselhülle

5 mg/5 mg Hartkapseln und 10 mg/5 mg Hartkapseln

Titandioxid (E 171)
Eisenoxid gelb (E 172)
Eisenoxid rot (E 172)
Eisenoxid schwarz (E 172)
Gelatine
Schwarze Druckfarbe (Schellak (E 904), Propylenglycol (E 1520), Kaliumhydroxid (E 525), Eisenoxid schwarz (E 172))

5 mg/10 mg Hartkapseln

Titandioxid (E 171)
Eisenoxid rot (E 172)
Gelatine
Schwarze Druckfarbe (Schellak (E 904), Propylenglycol (E 1520), Kaliumhydroxid (E 525), Eisenoxid schwarz (E 172))

10 mg/10 mg Hartkapseln

Titandioxid (E 171)
Eisenoxid rot (E 172)
Gelatine
Weiße Druckfarbe (Schellak (E 904), Propylenglycol (E 1520), Kaliumhydroxid (E 525), Titandioxid (E 171))

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalpackung aufbewahren um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen (OPA/Alu/PVC//Alu Folie): 30, 50, 60, 90 und 100 Hartkapseln in einer Faltschachtel.

Einzeldosis Blister (OPA/Alu/PVC//Alu Folie): 30 x 1, 50 x 1, 60 x 1, 90 x 1, und 100 x 1 Hartkapseln in einer Faltschachtel.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slowenien

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Ramipril/Amlodipin Krka 5 mg/5 mg Hartkapseln	137715
Ramipril/Amlodipin Krka 5 mg/10 mg Hartkapseln	137714
Ramipril/Amlodipin Krka 10 mg/5 mg Hartkapseln	137713
Ramipril/Amlodipin Krka 10 mg/10 mg Hartkapseln	137712

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 28.06.2017

Datum der Verlängerung der Zulassung: 13.03.2022

10. STAND DER INFORMATION

09/2022

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten des BASG - Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (<https://www.basg.gv.at/>) verfügbar.