

## Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ramipril/Amlodipin STADA 5 mg/5 mg Hartkapseln  
Ramipril/Amlodipin STADA 5 mg/10 mg Hartkapseln  
Ramipril/Amlodipin STADA 10 mg/5 mg Hartkapseln  
Ramipril/Amlodipin STADA 10 mg/10 mg Hartkapseln

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

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

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

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Hartgelatinekapsel, hellblaue Kapsel, Inhalt besteht aus weißem oder fast weißem Pulver oder leicht verdichteten Agglomeraten; Kapselgröße ca. 15,9 mm x 5,8 mm (Nr. 3)

Hartgelatinekapsel, weißes Kapselunterteil und blaues Kapseloberteil, Inhalt besteht aus weißem oder fast weißem Pulver oder leicht verdichteten Agglomeraten; Kapselgröße ca. 19,4 mm x 6,9 mm (Nr. 1)

Hartgelatinekapsel, weißes Kapselunterteil und weißes Kapseloberteil, Inhalt besteht aus weißem oder fast weißem Pulver oder leicht verdichteten Agglomeraten; Kapselgröße ca. 19,4 mm x 6,9 mm (Nr. 1)

Hartgelatinekapsel, blaue Kapsel, Inhalt besteht aus weißem oder fast weißem Pulver oder leicht verdichteten Agglomeraten; Kapselgröße ca. 19,4 mm x 6,9 mm (Nr. 1)

### 4. KLINISCHE ANGABEN

## 4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der Hypertonie bei Erwachsenen.

Ramipril/Amlodipin STADA wird angewendet als Substitutionstherapie bei Patienten, deren Blutdruck mit Ramipril und Amlodipin in derselben Dosiskombination wie im Kombinationspräparat, aber als Einzeltabletten, ausreichend eingestellt sind.

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

### Dosierung

Ramipril/Amlodipin STADA ist nicht als initiale Behandlung einer Hypertonie einzusetzen. Die Dosis jeder Komponente muss gemäß dem Patientenprofil und der Blutdruckkontrolle individuell eingestellt werden. Wenn eine Dosisanpassung notwendig wird, muss die Dosierung zunächst individuell unter Verwendung der Einzelkomponenten Ramipril und Amlodipin bestimmt werden und sobald diese festgelegt ist, kann auf Ramipril/Amlodipin STADA umgestellt werden.

Die empfohlene Dosis beträgt eine Hartkapsel täglich. Die Tageshöchstdosis beträgt eine Hartkapsel 10 mg/10 mg.

### ***Besondere Patientengruppen***

#### Ältere Patienten

Bei älteren Patienten wird eine niedrigere Anfangsdosis empfohlen und die Dosissteigerung hat vorsichtig zu erfolgen.

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

Um die optimale Anfangsdosis und Erhaltungsdosis für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zu finden, ist die Dosis individuell durch separate Titration der Einzelkomponenten Amlodipin und Ramipril einzustellen.

Die maximale Tagesdosis von Ramipril bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist von der Kreatinin-clearance abhängig zu machen:

- bei einer Kreatinin-clearance  $\geq 60$  ml/min beträgt die maximale Tagesdosis 10 mg,
- bei einer Kreatinin-clearance zwischen 10 - 60 ml/min beträgt die maximale Tagesdosis 5 mg,
- bei hypertensiven Hämodialysepatienten: Ramipril ist schwer dialysierbar; die maximale Tagesdosis beträgt 5 mg; das Arzneimittel ist einige Stunden nach der Hämodialyse zu verabreichen.

Für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung von Amlodipin notwendig. Amlodipin ist nicht dialysierbar. Amlodipin muss bei Dialysepatienten mit besonderer Vorsicht angewendet werden.

Die Nierenfunktion und der Serum-Kaliumspiegel sind während der Behandlung mit Ramipril/Amlodipin STADA zu überwachen. Bei Verschlechterung der Nierenfunktion muss die Anwendung von Ramipril/Amlodipin STADA unterbrochen werden und durch die einzelnen Komponenten in angemessener Dosierung ersetzt werden.

#### Eingeschränkte Leberfunktion

Die maximale Tagesdosis beträgt 2,5 mg Ramipril. Dosierungen mit 2,5 mg Ramipril können nicht mit Ramipril/Amlodipin STADA erreicht werden.

#### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ramipril/Amlodipin STADA bei Kindern ist nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 4.8, 5.1, 5.2 und 5.3 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

### **Art der Anwendung**

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

### **4.3 Gegenanzeigen**

#### Im Zusammenhang mit Ramipril/Amlodipin:

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

#### Im Zusammenhang mit Ramipril:

- Die gleichzeitige Anwendung von Ramipril/Amlodipin STADA mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).
- gleichzeitige Anwendung von Sacubitril/Valsartan. Eine Behandlung mit Ramipril darf frühestens 36 Stunden nach Anwendung der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan eingeleitet werden. (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5),
- Angioödem in der Anamnese (hereditär, idiopathisch oder als Folge eines vorhergehenden Angioödems bei ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten),
- extrakorporale Behandlungen, bei denen Blut in Kontakt mit negativ geladenen Oberflächen gelangt (siehe Abschnitt 4.5),
- erhebliche bilaterale Nierenarterienstenose oder Nierenarterienstenose einer einzigen funktionstüchtigen Niere,
- Schwangerschaft im zweiten oder dritten Trimester (siehe Abschnitte 4.4

- und 4.6),
- hypotensive oder hämodynamisch instabile Zustände.

#### Im Zusammenhang mit Amlodipin:

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

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Alle Warnhinweise, die sich auf die einzelnen Wirkstoffe, wie unten aufgelistet, beziehen, gelten auch für die feste Kombination von Ramipril/Amlodipin.

Bei Patienten, die gleichzeitig Diuretika einnehmen, ist Vorsicht geboten, da es bei diesen Patienten zu Volumen- und/oder Salzverlust kommen kann. Die Nierenfunktion und der Serum-Kaliumspiegel sind zu überwachen.

#### **Im Zusammenhang mit Ramipril**

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

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

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

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

##### *Besondere Patientengruppen*

##### Schwangerschaft

Eine Behandlung mit ACE-Hemmern darf nicht während der Schwangerschaft begonnen werden. Sofern eine Fortführung der Therapie mit ACE-Hemmern nicht als unbedingt notwendig erachtet wird, müssen Patientinnen mit Kinderwunsch auf eine alternative antihypertensive Medikation umgestellt werden, die ein gut etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft hat. Wenn eine Schwangerschaft festgestellt wird, ist die Behandlung mit ACE-Hemmern sofort zu beenden und gegebenenfalls eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

## Patienten mit besonderem Hypotonierisiko

- *Patienten mit einem stark aktivierten Renin-Angiotensin-Aldosteron-System*  
Bei Patienten mit einem stark aktivierten Renin-Angiotensin-Aldosteron-System besteht das Risiko eines akuten starken Blutdruckabfalls und einer Verschlechterung der Nierenfunktion aufgrund der ACE-Hemmung, insbesondere wenn ein ACE-Hemmer oder ein gleichzeitig angewendetes Diuretikum zum ersten Mal oder in einer ersten Dosissteigerung verabreicht wird.

Patienten, bei denen eine erhebliche Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems zu erwarten und eine medizinische Beobachtung mit Blutdrucküberwachung notwendig ist, zum Beispiel bei:

- 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 vorbestehendem oder möglichem Flüssigkeits- oder Salzverlust (einschließlich Patienten unter Diuretika),
- Patienten mit Leberzirrhose und/oder Aszites,
- Patienten mit bevorstehenden größeren operativen Eingriffen oder bei Anästhesie mit Hypotonie auslösenden Arzneimitteln.

Es wird im Allgemeinen empfohlen, vor Beginn der Behandlung eine bestehende Dehydratation, Hypovolämie oder einen Salzverlust zu korrigieren (bei Patienten mit Herzinsuffizienz ist eine solche Korrektur jedoch sorgfältig gegen das Risiko einer Volumenüberlastung abzuwägen).

- *Transiente oder persistierende Herzinsuffizienz nach Myokardinfarkt.*
- *Patienten, bei denen im Fall von akuter Hypotonie das Risiko einer kardialen oder zerebralen Ischämie besteht.*  
In der Einleitungsphase der Behandlung ist besondere medizinische Beobachtung erforderlich.

### Ältere Patienten

Siehe Abschnitt 4.2.

### *Operative Eingriffe*

Es wird empfohlen, die Behandlung mit ACE-Hemmern wie Ramipril, sofern möglich, einen Tag vor einem operativen Eingriff abzusetzen.

### *Überwachung der Nierenfunktion*

Die Nierenfunktion muss vor und während der Behandlung überwacht werden und eine entsprechende Dosisanpassung insbesondere während der ersten

Behandlungswochen vorgenommen werden. Besonders sorgfältige Überwachung ist erforderlich bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.2). Es besteht das Risiko einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion, insbesondere bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz oder nach einer Nierentransplantation.

#### *Angioödem*

Unter der Behandlung mit ACE-Hemmern wie Ramipril wurden Fälle von Angioödemem berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

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

Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern mit Racecadotril, mTOR (mammalian target of rapamycin)-Inhibitoren (z.B. Temsirolimus, Everolimus, Sirolimus) und Vildagliptin kann zu einem erhöhten Risiko für Angioödeme (z.B. Anschwellen der Atemwege oder der Zunge, mit oder ohne Beeinträchtigung der Atmung) führen (siehe Abschnitt 4.5). Bei Beginn der Anwendung von Racecadotril, mTOR-Hemmern (z.B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin bei einem Patienten, der bereits einen ACE-Hemmer einnimmt, ist Vorsicht geboten.

Bei Auftreten eines Angioödems ist die Behandlung mit Ramipril abzubrechen.

Es ist sofort eine Notfallbehandlung einzuleiten. Der Patient ist mindestens 12 bis 24 Stunden zu beobachten und erst nach vollständiger Rückbildung der Symptome zu entlassen. Unter der Behandlung mit ACE-Hemmern wie Ramipril wurden Fälle von intestinalem Angioödem berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Diese Patienten stellten sich mit Abdominalschmerz (mit oder ohne Übelkeit und Erbrechen) vor.

#### *Anaphylaktische Reaktionen während Desensibilisierungstherapie*

Die Wahrscheinlichkeit und der Schweregrad anaphylaktischer und anaphylaktoider Reaktionen gegen Insektengift und andere Allergene sind unter ACE-Hemmern erhöht. Vor einer Desensibilisierungstherapie ist ein vorübergehendes Absetzen von Ramipril in Erwägung zu ziehen.

#### *Elektrolytüberwachung: Hyperkaliämie*

ACE-Hemmer, einschließlich Ramipril, können Hyperkaliämie verursachen, da sie die Freisetzung von Aldosteron hemmen. Diese Wirkung ist bei Patienten mit einer normalen Nierenfunktion in der Regel nicht signifikant. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, höherem Alter (>70 Jahre), unkontrolliertem Diabetes mellitus und/oder bei Patienten, die Kaliumpräparate (einschließlich Salzersatzmittel), kaliumsparende Diuretika und andere Wirkstoffe, die den

Kaliumspiegel im Plasma erhöhen (z.B. Heparin, Trimethoprim oder Co-Trimoxazol, auch bekannt als Trimethoprim/Sulfamethoxazol) und insbesondere Aldosteronantagonisten oder Angiotensin-Rezeptorblocker anwenden, oder bei Patienten mit Erkrankungen wie Dehydrierung, akute Herzdekompensation, metabolische Azidose, kann Hyperkaliämie auftreten. Kaliumsparende Diuretika und Angiotensin-Rezeptorblocker sind mit Vorsicht bei Patienten einzusetzen, die ACE-Hemmer erhalten, und die Kaliumwerte im Serum und die Nierenfunktion müssen überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

#### *Elektrolytüberwachung: Hyponatriämie*

Das Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) und eine nachfolgende Hyponatriämie wurden bei einigen mit Ramipril behandelten Patienten beobachtet. Es wird empfohlen, die Serumnatriumspiegel bei älteren Patienten und bei anderen Patienten mit dem Risiko einer Hyponatriämie regelmäßig zu kontrollieren.

#### *Neutropenie/Agranulozytose*

Selten wurde über Neutropenie/Agranulozytose sowie über Thrombozytopenie und Anämie berichtet, und auch Knochenmarkdepression ist vorgekommen. Es wird empfohlen, das weiße Blutbild auf Zeichen einer möglichen Leukopenie zu überwachen. Eine häufigere Kontrolle wird am Anfang der Behandlung empfohlen sowie bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion, mit begleitenden Kollagenosen (z.B. Lupus erythematodes oder Sklerodermie) und bei Patienten, die mit anderen Arzneimitteln behandelt werden, die Veränderungen im Blutbild verursachen können (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

#### *Ethnische Unterschiede*

ACE-Hemmer führen bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe häufiger zu Angioödemem als bei Patienten mit nicht schwarzer Hautfarbe. Wie auch andere ACE-Hemmer kann Ramipril bei schwarzen Menschen weniger wirksam beim Senken des Blutdrucks sein als bei nicht schwarzen Patienten, möglicherweise aufgrund der höheren Prävalenz von Hypertonie mit niedrigen Renin-Spiegeln bei Hypertonikern mit schwarzer Hautfarbe.

#### *Husten*

Bei Anwendung von ACE-Hemmern wurde über Husten berichtet. Dieser Husten ist typischerweise nicht produktiv, persistierend und klingt nach dem Absetzen der Therapie ab. Durch ACE-Hemmer induzierter Husten ist bei der Differenzialdiagnose von Husten in Erwägung zu ziehen.

#### **Im Zusammenhang mit Amlodipin**

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Amlodipin bei hypertensiver Krise ist nicht erwiesen.

#### *Besondere Patientengruppen*

##### Patienten mit Herzinsuffizienz

Patienten mit Herzinsuffizienz sind besonders vorsichtig zu behandeln. In einer

placebokontrollierten Langzeitstudie mit Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III und IV) war die berichtete Inzidenz von Lungenödemen in der mit Amlodipin behandelten Gruppe höher als in der Placebo-Gruppe (siehe Abschnitt 5.1). Calciumkanalblocker wie Amlodipin sind bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz mit Vorsicht anzuwenden, da sie das Risiko zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse und die Mortalität erhöhen können.

#### Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion ist die Halbwertszeit von Amlodipin verlängert und die AUC-Werte sind erhöht. Dosisempfehlungen liegen nicht vor. Bei Dosiserhöhungen ist vorsichtig vorzugehen. Bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion kann eine sorgfältige Überwachung erforderlich sein.

#### Ältere Patienten

Bei älteren Patienten muss eine Dosiserhöhung mit Vorsicht durchgeführt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

#### Im Zusammenhang mit Ramipril

##### *Kontraindizierte Kombinationen*

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

##### *Arzneimittel, die das Risiko für Angioödem erhöhen*

Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern mit Sacubitril/Valsartan ist kontraindiziert, da dadurch das Risiko für Angioödem erhöht wird (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Extrakorporale Behandlungen, bei denen das Blut in Kontakt mit negativ geladenen Oberflächen kommt, wie z.B. Dialyse oder Hämofiltration mit bestimmten High-Flux-Membranen (z.B. Polyacrylnitril-Membranen) oder LDL-Apherese mit Dextransulfat, wegen des erhöhten Risikos schwerer anaphylaktoider Reaktionen (siehe Abschnitt 4.3). Wenn eine solche Behandlung erforderlich ist, ist der Einsatz einer anderen Art von Dialysemembran oder einer anderen Klasse von Antihypertensivum in Erwägung zu ziehen.

#### Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

*Kaliumsparende Diuretika, Kaliumpräparate oder kaliumhaltige Salzersatzmittel*  
Obwohl der Serumkaliumwert in der Regel innerhalb der normalen Grenzen bleibt, kann bei einigen Patienten, die mit Ramipril behandelt werden, eine Hyperkaliämie auftreten. Kaliumsparende Diuretika (z.B. Spironolacton, Triamteren oder Amilorid), Kaliumpräparate, kaliumhaltige Salzersatzmittel, Heparin oder andere das Plasmakalium erhöhende Wirkstoffe (einschließlich Angiotensin-II-Antagonisten, Tacrolimus) können zu signifikanten Erhöhungen des Serumkaliums führen. Vorsicht ist auch geboten bei Anwendung von Ramipril zusammen mit anderen Wirkstoffen, die das Serumkalium erhöhen, wie Trimethoprim und Co-Trimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol), da von Trimethoprim bekannt ist, dass es wie Amilorid als kaliumsparendes Diuretikum wirkt. Daher wird die Kombination von Ramipril mit den oben genannten Wirkstoffen nicht empfohlen. Wenn eine gleichzeitige Anwendung angezeigt ist, müssen sie mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung des Serumkaliums verwendet werden.

#### *Ciclosporin*

Hyperkaliämie kann bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern mit Ciclosporin auftreten. Die Überwachung des Serumkaliums wird empfohlen.

#### *Heparin*

Hyperkaliämie kann bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern mit Heparin auftreten. Die Überwachung des Serumkaliums wird empfohlen.

Antihypertensiva (z.B. Diuretika) und andere Wirkstoffe, die den Blutdruck senken können (z.B. Nitrate, trizyklische Antidepressiva, Anästhetika, akute Alkoholaufnahme, Baclofen, Alfuzosin, Doxazosin, Prazosin, Tamsulosin, Terazosin): Es ist mit einer Potenzierung des Hypotonierisikos zu rechnen (siehe Abschnitt 4.2 für Diuretika).

Vasopressorische Sympathomimetika und andere Wirkstoffe (z.B. Isoproterenol, Dobutamin, Dopamin, Epinephrin), die die antihypertensive Wirkung von Ramipril vermindern können: Eine Überwachung des Blutdrucks wird empfohlen.

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

Lithiumsalze: Die Ausscheidung von Lithium kann durch ACE-Hemmer verringert sein, wodurch es zu einer erhöhten Lithiumtoxizität kommen kann. Die Lithium-Konzentration muss überwacht werden.

Antidiabetika einschließlich Insulin: Es kann zu hypoglykämischen Reaktionen kommen. Eine Überwachung der Glukose im Blut wird empfohlen.

Nichtsteroidale Antiphlogistika und Acetylsalicylsäure: Es ist mit einer

verminderten antihypertensiven Wirkung von Ramipril zu rechnen. Außerdem kann die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und NSAR zu einem erhöhten Risiko der Verschlechterung der Nierenfunktion und zur Erhöhung der Kaliämie führen.

Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern mit Racecadotril, mTOR-Hemmern (z.B. Temsirolimus, Everolimus, Sirolimus) und Vildagliptin kann das Risiko für Angioödeme erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

### Im Zusammenhang mit Amlodipin

#### *Wirkungen anderer Arzneimittel auf Amlodipin*

**CYP3A4-Inhibitoren:** Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin mit starken oder mäßigen CYP3A4-Inhibitoren (Protease-Inhibitoren, Azol-Antimykotika, Makrolide wie Erythromycin oder Clarithromycin, Verapamil oder Diltiazem) kann zu einer erheblich erhöhten Amlodipin-Exposition führen. Die klinischen Auswirkungen dieser pharmakokinetischen Effekte können bei älteren Patienten stärker sein. Daher ist möglicherweise eine klinische Überwachung und Dosisanpassung erforderlich.

**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, Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]).

Die Verabreichung von Amlodipin mit Grapefruit oder Grapefruitsaft wird nicht empfohlen, da dies bei manchen Patienten die Bioverfügbarkeit vergrößern kann, wodurch auch die blutdrucksenkende Wirkung steigt.

**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 Calciumkanalblockern wie Amlodipin bei den Patienten zu vermeiden, die anfällig für eine maligne Hyperthermie sind oder wegen einer malignen Hyperthermie behandelt werden.

#### *Wirkungen von Amlodipin auf andere Arzneimittel*

Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin verstärkt die Blutdrucksenkung anderer blutdrucksenkender Arzneimittel.

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

**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.

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.

Mechanistic Target of Rapamycin (mTOR)-Hemmer: mTOR-Hemmer wie Sirolimus, Temsirolimus und Everolimus sind CYP3A-Substrate. Amlodipine ist ein schwacher CYP3A-Inhibitor. Durch die gleichzeitige Anwendung von mTOR-Hemmern kann Amlodipin die Exposition von mTOR-Hemmern erhöhen.

Ciclosporin: Es wurden keine Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen mit Ciclosporin und Amlodipin an gesunden Probanden oder anderen Patientengruppen durchgeführt. Eine Ausnahme sind Patienten mit Nierentransplantation, bei denen variable Anstiege der Talspiegelkonzentrationen (durchschnittlich 0 % bis 40 %) von Ciclosporin beobachtet wurden. Bei Patienten mit Nierentransplantation ist unter Anwendung von Amlodipin eine Überwachung der Ciclosporinspiegel in Erwägung zu ziehen und, falls erforderlich, eine Dosisreduktion von Ciclosporin vorzunehmen.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Auf Grundlage der die Schwangerschaft und Stillzeit betreffenden Wirkungen der einzelnen Kombinationskomponenten:

Ramipril/Amlodipin wird nicht empfohlen im ersten Trimester der Schwangerschaft und ist kontraindiziert im zweiten und dritten Trimester der Schwangerschaft.

Ramipril/Amlodipin wird nicht empfohlen während der Stillzeit. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen fortzuführen/zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Ramipril/Amlodipin fortgeführt/unterbrochen werden soll. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Amlodipin-Therapie für die Mutter berücksichtigt werden.

#### ***Schwangerschaft***

##### Im Zusammenhang mit Ramipril

Die Anwendung von ACE-Hemmern wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von ACE-Hemmern im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester ist 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 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 Abschnitte 4.3 und 4.4).

#### Im Zusammenhang mit Amlodipin

Die Sicherheit von Amlodipin während einer Schwangerschaft ist nicht erwiesen.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität bei hohen Dosierungen gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Eine Anwendung in der Schwangerschaft wird nur empfohlen, wenn keine sicherere Alternative existiert und die Erkrankung an sich eine größere Gefahr für Mutter und Fötus darstellt.

#### *Stillzeit*

##### Im Zusammenhang mit Ramipril

Weil über die Anwendung von Ramipril in der Stillzeit nur ungenügende Informationen vorliegen (siehe Abschnitt 5.2), wird Ramipril nicht empfohlen. Es sind alternative Behandlungen mit besser etabliertem Sicherheitsprofil in der Stillzeit zu bevorzugen, insbesondere beim Stillen eines Neugeborenen oder Frühgeborenen.

##### Im Zusammenhang mit 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 %. Die Auswirkungen von Amlodipin auf Säuglinge sind nicht bekannt. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen fortzuführen/zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Amlodipin fortgeführt/unterbrochen werden soll. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der

Nutzen der Amlodipin-Therapie für die Mutter berücksichtigt werden.

#### *Fertilität*

Bei manchen Patienten, die mit Calciumkanalblockern behandelt wurden, wurde über reversible biochemische Veränderungen im Kopf von Spermatozoen berichtet. Die klinischen Daten zu potenziellen Auswirkungen von Amlodipin auf die Fertilität sind unzureichend. In einer Studie an Ratten wurden Nebenwirkungen auf die männliche Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

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

Ramipril/Amlodipin kann einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Einige Nebenwirkungen (wie z.B. Symptome, die mit einer Blutdrucksenkung einhergehen, wie Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Ermüdung) können die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit des Patienten beeinträchtigen und stellen daher in Situationen, in denen diese Fähigkeiten von besonderer Wichtigkeit sind (z.B. bei Bedienen eines Fahrzeugs oder einer Maschine), eine Gefährdung dar.

Dies kann insbesondere zu Behandlungsbeginn oder bei Wechsel des Präparats der Fall sein. Vorsicht ist vor allem zu Beginn der Behandlung geboten.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Das Sicherheitsprofil von Ramipril umfasst persistierenden trockenen Husten sowie durch Hypotonie bedingte Nebenwirkungen. Schwere Nebenwirkungen sind Schlaganfall, Myokardinfarkt, Angioödem, Hyperkaliämie, Nieren- oder Leberschädigungen, Pankreatitis, schwerwiegende Hautreaktionen und Neutropenie/Agranulozytose.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen unter der Behandlung mit Amlodipin sind Somnolenz, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Palpitationen, Hitzegefühl, Abdominalschmerz, Übelkeit, Gelenkschwellung, Ödem und Ermüdung.

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen ist gemäß der folgenden Konvention definiert:

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

Während der separaten Behandlung mit Ramipril und Amlodipin wurden die folgenden Nebenwirkungen beobachtet:

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Ramipril</b>	<b>Amlodipin</b>
Erkrankungen des Blutes und des	Gelegentlich	Eosinophilie	
	Selten	Leukozytenzahl erniedrigt	

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Ramipril</b>	<b>Amlodipin</b>
Lymphsystems		(einschließlich Neutropenie oder Agranulozytose), Erythrozytenzahl erniedrigt, Hämoglobin erniedrigt, Thrombozytenzahl erniedrigt	
	Sehr selten		Leukopenie, Thrombozytopenie
	Nicht bekannt	Knochenmarksversagen, Panzytopenie, hämolytische Anämie	
Erkrankungen des Immunsystems	Sehr selten		Allergische Reaktionen
	Nicht bekannt	Anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen, antinukleäre Antikörper erhöht	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Kalium im Blut erhöht	
	Gelegentlich	Anorexie, verminderter Appetit	
	Sehr selten		Hyperglykämie
	Nicht bekannt	Natrium im Blut erniedrigt	
Endokrine Erkrankungen	Nicht bekannt	Syndrom der inadäquaten antidiuretischen Hormonsekretion (SIADH)	
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Depressive Verstimmung, Angst, Nervosität, Unruhe, Schlafstörung einschließlich Somnolenz	Schlaflosigkeit, Stimmungsveränderungen (einschließlich Angst), Depression
	Selten	Verwirrheitszustand	Verwirrtheit
	Nicht bekannt	Aufmerksamkeitsstörung	
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen, Schwindelgefühl	Somnolenz, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen (besonders zu Beginn der Behandlung)
	Gelegentlich	Vertigo, Parästhesie, Ageusie, Geschmacksstörung	Tremor, Geschmacksstörung, Synkope, Hypoästhesie, Parästhesie
	Selten	Tremor, Gleichgewichtsstörung	
	Sehr selten		Erhöhter Muskeltonus, periphere Neuropathie
	Nicht bekannt	Zerebrale Ischämie einschließlich ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke, psychomotorische Fähigkeiten eingeschränkt, Brennen, Parosmie	Extrapyramidale Störungen
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Sehverschlechterung einschließlich verschwommenes Sehen	Sehverschlechterung (einschließlich Doppelsehen)
	Selten	Konjunktivitis	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Gelegentlich		Tinnitus
	Selten	Hörstörung, Tinnitus	

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Ramipril</b>	<b>Amlodipin</b>
Herzerkrankungen	Häufig		Palpitationen
	Gelegentlich	Myokardiale Ischämie einschließlich Angina pectoris oder Myokardinfarkt, Tachykardie, Arrhythmie, Palpitationen, periphere Ödeme	Arrhythmie (einschließlich Bradykardie, ventrikuläre Tachykardie und Vorhofflimmern)
	Sehr selten		Myokardinfarkt
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hypotonie, orthostatische Hypotonie, Synkope	Hitzegefühl
	Gelegentlich	Hitzegefühl	Hypotonie
	Selten	Gefäßstenose, Hypoperfusion, Vaskulitis	
	Sehr selten		Vaskulitis
	Nicht bekannt	Raynaud-Syndrom	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Trockener Reizhusten, Bronchitis, Sinusitis, Dyspnoe	
	Gelegentlich	Bronchospasmus einschließlich Verschlimmerung von Asthma, Schwellungen der Nasenschleimhaut	Dyspnoe, Rhinitis
	Sehr selten		Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Gastrointestinale Entzündung, Verdauungsstörungen, abdominale Beschwerden, Dyspepsie, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen	Abdominalschmerz, Übelkeit, Dyspepsie, veränderte Stuhlgewohnheiten (einschließlich Diarrhoe und Obstipation)
	Gelegentlich	Pankreatitis (bei ACE-Hemmern sind in Ausnahmefällen auch Todesfälle berichtet worden), Pankreasenzyme erhöht, Angioödem des Dünndarms, Schmerzen im Oberbauch einschließlich Gastritis, Obstipation, Mundtrockenheit	Erbrechen, Mundtrockenheit
	Selten	Glossitis	
	Sehr selten		Pankreatitis, Gastritis, Zahnfleischhyperplasie
	Nicht bekannt	Stomatitis aphtosa	
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Hepatische Enzyme und/oder konjugiertes Bilirubin erhöht	
	Selten	Cholestatischer Ikterus, hepatozelluläre Schädigung	
	Sehr selten		Hepatitis, Ikterus, Leberenzyme erhöht*
	Nicht bekannt	Akutes Leberversagen, cholestatische oder zytolytische Hepatitis (in Ausnahmefällen mit tödlichem Ausgang)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Ausschlag, insbesondere makulo-papulös	
	Gelegentlich	Angioödem (in Ausnahmefällen kann eine Atemwegsobstruktion	Alopezie, Purpura, Hautverfärbung,

Systemorganklasse	Häufigkeit	Ramipril	Amlodipin
		aufgrund von Angioödem zum Tod führen), Pruritus, Hyperhidrosis	Hyperhidrosis, Pruritus, Ausschlag, Exanthem, Urtikaria
	Selten	Exfoliative Dermatitis, Urtikaria, Onycholyse	
	Sehr selten	Lichtempfindlichkeitsreaktion	Angioödem, Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, Quincke-Ödem, Lichtempfindlichkeit
	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	Muskelspasmen, Myalgie	Knöchelschwellungen, Muskelkrämpfe
	Gelegentlich	Arthralgie	Arthralgie, Myalgie, Rückenschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Nierenfunktionsbeeinträchtigung einschließlich akutes Nierenversagen, vermehrte Urinausscheidung, Verschlimmerung einer vorbestehenden Proteinurie, Blutharnstoff erhöht, Kreatinin im Blut erhöht	Störungen bei der Entleerung der Harnblase, Nykturie, erhöhte Harnfrequenz
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich	Transiente erektile Impotenz, verminderte Libido	Impotenz, Gynäkomastie
	Nicht bekannt	Gynäkomastie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig		Ödem
	Häufig	Brustkorbschmerz, Ermüdung	Ermüdung, Asthenie
	Gelegentlich	Fieber	Brustkorbschmerz, Schmerzen, Unwohlsein
	Selten	Asthenie	
Untersuchungen	Gelegentlich		Gewichtszunahme oder -abnahme

\*in den meisten Fällen mit Cholestase

### Kinder und Jugendliche

#### *Im Zusammenhang mit Ramipril*

Im Rahmen von zwei klinischen Studien wurde die Sicherheit von Ramipril bei 325 Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 16 Jahren untersucht.

Während die Art und der Schweregrad der Nebenwirkungen denen bei Erwachsenen gleichen, ist die Häufigkeit der folgenden Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen höher:

- Tachykardie, Nasenverstopfung und Rhinitis: „häufig“ (also  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) bei Kindern und Jugendlichen und „gelegentlich“ (also  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) bei

Erwachsenen.

- Konjunktivitis: „häufig“ (also  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) bei Kindern und Jugendlichen und „selten“ (also  $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) bei Erwachsenen.
- Tremor und Urtikaria: „gelegentlich“ (also  $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) bei Kindern und Jugendlichen und „selten“ (also  $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) bei Erwachsenen.

Das allgemeine Sicherheitsprofil für Ramipril bei Kindern und Jugendlichen weicht nicht signifikant vom Sicherheitsprofil bei Erwachsenen ab.

#### 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**

#### Im Zusammenhang mit Ramipril

Zu den Symptomen einer ACE-Hemmer-Überdosierung können exzessive periphere Vasodilatation (mit deutlicher Hypotonie oder Schock), Bradykardie, Elektrolytstörungen und Nierenversagen gehören. Der Patient muss engmaschig überwacht werden; die Behandlung erfolgt symptomatisch und unterstützend. Empfohlen werden eine primäre Entgiftung (Magenspülung, Gabe von Adsorbentien) und Maßnahmen zur Wiederherstellung der hämodynamischen Stabilität wie z.B. die Verabreichung von alpha1-adrenergen Agonisten oder von Angiotensin II (Angiotensinamid). Ramiprilat, der aktive Metabolit von Ramipril, lässt sich per Hämodialyse nur schwer aus dem Blutkreislauf entfernen.

#### Im Zusammenhang mit Amlodipin

Mit absichtlichen Überdosierungen beim Menschen gibt es nur begrenzte Erfahrungen.

#### *Symptome*

Aus den verfügbaren Daten geht hervor, dass eine starke Überdosierung zu exzessiver peripherer Vasodilatation und möglicherweise Reflextachykardie führen könnte. Es ist über deutliche und vermutlich längerdauernde systemische Hypotonie bis zum Schock mit tödlichem Ausgang berichtet worden.

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 signifikanter Hypotonie aufgrund von Amlodipin-Überdosierung ist eine aktive kardiovaskuläre Unterstützung mit häufiger Überwachung der Herz- und Atemfunktion, Hochlagerung der Extremitäten und Kontrolle des Kreislaufvolumens und der Urinausscheidung angezeigt.

Zur Wiederherstellung des Gefäßtonus und des Blutdrucks kann die Gabe eines Vasokonstriktors erwogen werden, sofern keine Kontraindikation vorliegt. Um der Calciumkanalblockade entgegenzuwirken, kann die intravenöse Gabe von Calciumglukonat von Nutzen sein.

In manchen Fällen kann eine Magenspülung vorteilhaft sein. Bei gesunden Freiwilligen konnte bis zu 2 Stunden nach der Verabreichung von 10 mg Amlodipin die Absorptionsrate von Amlodipin mit Aktivkohle gesenkt werden. Da Amlodipin stark an Proteine bindet, ist eine Dialyse wahrscheinlich von geringem Nutzen.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-converting-Enzym-Hemmer und Calciumkanalblocker  
ATC-Code: C09 BB07

#### Ramipril

##### *Wirkmechanismus*

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

Da Angiotensin II auch die Freisetzung von Aldosteron stimuliert, verursacht Ramiprilat eine Verminderung der Aldosteronsekretion. Im Durchschnitt sprachen Hypertoniker mit schwarzer Hautfarbe (afrokaribische Patienten), generell eine hypertensive Population niedriger Renin-Aktivität, 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 Verringerung des peripheren arteriellen Widerstands. In der Regel kommt es zu keinen wesentlichen Veränderungen des renalen Plasmaflusses und der glomerulären Filtrationsrate. Die Gabe von Ramipril führt bei Patienten mit Hypertonie zu einer Senkung des Blutdrucks im Liegen und im Stehen, ohne dass die Herzfrequenz kompensatorisch ansteigt.

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

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

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

### *Klinische Wirksamkeit und Sicherheit*

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

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

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

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

Aus diesem Grund dürfen 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 Nebenwirkungen vorzeitig beendet. Sowohl kardiovaskuläre Todesfälle als auch Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, ebenso Nebenwirkungen und besondere schwerwiegende Nebenwirkungen (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

#### *Kinder und Jugendliche*

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

Dieser Effekt wurde nicht in einer 4-wöchigen, randomisierten, doppelblinden Dosiseskaltationsstudie mit Absetzversuch bei 218 pädiatrischen Patienten im Alter von 6 - 16 Jahren (75 % primäre Hypertonie) beobachtet, in der sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruck einen mäßigen Rebound-Effekt zeigte, jedoch keine statistisch signifikante Rückkehr zum Ausgangswert. Dies galt für alle 3 geprüften Dosierungen (niedrige Dosis [0,625 - 2,5 mg], mittlere Dosis [2,5 - 10 mg] oder hohe Dosis [5 - 20 mg] Ramipril basierend auf dem Körpergewicht). Ramipril hatte keine lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung bei den untersuchten Kindern und Jugendlichen.

#### Amlodipin

##### *Wirkmechanismus*

Amlodipin ist ein Calciumionen-Zuflusshemmer aus der Gruppe der Dihydropyridine (Blocker der langsamen Calciumkanäle oder Calciumantagonist) und hemmt den Einstrom von Calciumionen durch die Membranen in die Herzmuskelzellen und glatten Gefäßmuskelzellen.

Der Mechanismus der blutdrucksenkenden Wirkung von Amlodipin beruht auf einem direkten relaxierenden Einfluss auf die glatte Gefäßmuskulatur

Bei Hypertonie-Patienten bewirkt die einmal tägliche Anwendung eine signifikante Blutdrucksenkung sowohl im Liegen als auch im Stehen über den gesamten 24-Stunden-Zeitraum. Aufgrund des langsamen Wirkungseintritts ist bei Amlodipin-Gabe nicht mit akutem Blutdruckabfall zu rechnen.

Die Anwendung von Amlodipin geht nicht mit metabolischen Nebenwirkungen oder Veränderungen der Plasmalipide einher und eignet sich für Patienten mit Asthma, Diabetes und Gicht.

#### *Anwendung bei Patienten mit Herzinsuffizienz*

In einer langfristigen, placebokontrollierten Studie (PRAISE-2) mit Amlodipin bei Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen 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.

#### *Studie zur Vermeidung von Myokardinfarkt (ALLHAT)*

Um neuere Therapieansätze zu vergleichen, wurden die Auswirkungen auf Mortalität und Morbidität in einer randomisierten doppelblinden Studie „Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial“ (Antihypertensive und lipidsenkende Therapie zur Vorbeugung vor Herzinfarkt, ALLHAT) untersucht: täglich 2,5 - 10 mg Amlodipin (Calciumkanalblocker) oder täglich 10 - 40 mg Lisinopril (ACE-Hemmer) als First-Line-Therapie im Vergleich zu täglich 12,5 - 25 mg des Thiaziddiuretikums Chlorthalidon bei leichter bis mittelschwerer Hypertonie.

In diese Studie wurden insgesamt 33.357 Hypertoniepatienten ab einem Alter von 55 Jahren eingeschlossen und im Mittel 4,9 Jahre lang beobachtet. Sie hatten mindestens einen zusätzlichen Risikofaktor für koronare Herzkrankheiten, darunter Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Anamnese (>6 Monate vor Einschluss in die Studie) oder andere nachgewiesene atherosklerotische Herzkreislauferkrankungen (insgesamt 51,5 %), Typ-2-Diabetes (36,1 %), HDL-C <35 mg/dl (11,6 %), durch EKG oder Echokardiographie bestätigte Linksherzhypertrophie (20,9 %), Zigarettenraucher (21,9 %).

Der primäre Endpunkt war zusammengesetzt 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 - 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 - 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 - 1,02); p = 0,20.

#### *Kinder und Jugendliche (ab 6 Jahren)*

In einer Studie mit 268 Kindern im Alter von 6 bis 17 Jahren mit überwiegend sekundärer Hypertonie 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 statistisch nicht signifikant.

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

Die Europäische Arzneimittelagentur hat auf die Pflicht zur Einreichung von Studienergebnissen mit dem Ramipril/Amlodipin enthaltenden Referenzarzneimittel für alle zugelassenen Indikationen in allen Subgruppen der pädiatrischen Population verzichtet (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Ramipril

#### *Resorption*

Nach der oralen Aufnahme wird Ramipril schnell aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert: Maximale Plasmakonzentrationen von Ramipril werden innerhalb einer Stunde erreicht. Gemessen an der Wiederfindung im Urin beträgt der Resorptionsgrad mindestens 56 % und wird nicht signifikant von der Anwesenheit von Nahrung im Gastrointestinaltrakt beeinflusst. Die Bioverfügbarkeit des aktiven Metaboliten Ramiprilat nach oraler Verabreichung von 2,5 mg und 5 mg Ramipril beträgt 45 %. Maximale Plasmakonzentrationen von Ramiprilat, dem einzigen aktiven Metaboliten von Ramipril werden 2 bis 4 Stunden nach der Einnahme von Ramipril erreicht. *Steady-State*-Plasmakonzentrationen von Ramiprilat werden bei einmal täglicher Dosierung mit den üblichen Ramipril-Dosen ungefähr am vierten Tag der Behandlung erreicht.

#### *Verteilung*

Die Serumeiweißbindung von Ramipril beträgt ungefähr 73 %, die von Ramiprilat ungefähr 56 %.

#### *Biotransformation*

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

### Elimination

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

Die effektive Halbwertszeit von Ramiprilat beträgt nach wiederholter einmal täglicher Gabe von 5 bis 10 mg Ramipril 13 bis 17 Stunden und ist länger bei der Gabe von niedrigeren Dosen (1,25 bis 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 Kreatininclearance verhält. Daraus resultieren erhöhte Ramiprilat-Plasmakonzentrationen, die langsamer abnehmen als bei Nierengesunden.

### Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2)

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

### Stillzeit

Nach der einmaligen oralen Gabe von 10 mg Ramipril konnten in der Muttermilch keine nachweisbare Konzentration festgestellt werden. Die Wirkung von wiederholten Dosen ist jedoch nicht bekannt.

### Kinder und Jugendliche

Das pharmakokinetische Profil von Ramipril wurde bei 30 pädiatrischen Patienten mit Hypertonie im Alter von 2-16 Jahren und mit einem Körpergewicht von  $\geq 10$  kg untersucht. Nach Dosen von 0,05 bis 0,2 mg/kg wurde Ramipril schnell und umfangreich zu Ramiprilat metabolisiert. Maximale Plasmaspiegel von Ramiprilat traten innerhalb von 2 bis 3 Stunden auf.

Die Ramiprilat-Clearance korrelierte stark mit dem Logarithmus des Körpergewichts ( $p < 0,01$ ) und mit der Dosis ( $p < 0,001$ ). Clearance und Verteilungsvolumen stiegen mit zunehmendem Kindesalter in jeder Dosisgruppe an. Die Dosis von 0,05 mg/kg führte bei Kindern zu einer vergleichbaren Wirkstoffexposition wie 5 mg Ramipril bei Erwachsenen. Die Dosis von 0,2 mg/kg resultierte bei Kindern in einer höheren Wirkstoffexposition als die für Erwachsene empfohlene Maximaldosis von 10 mg täglich.

### Amlodipin

*Resorption, Verteilung, Plasmaeiweißbindung*

Nach oraler Einnahme therapeutischer Dosen wird Amlodipin gut resorbiert, wobei Spitzenkonzentrationen im Blut nach 6 bis 12 Stunden erreicht werden. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt schätzungsweise 64 bis 80 %. Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 21 l/kg. In *In-vitro*-Studien konnte gezeigt werden, dass etwa 97,5 % des zirkulierenden Amlodipins an Plasmaproteine gebunden sind.

Die Bioverfügbarkeit von Amlodipin wird durch Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst.

#### *Biotransformation/Elimination*

Die terminale Plasmahalbwertszeit beträgt ca. 35 bis 50 Stunden und ermöglicht eine einmal tägliche Dosierung. Amlodipin wird größtenteils in der Leber zu inaktiven Metaboliten verstoffwechselt, wobei 10 % der unveränderten Substanz sowie 60 % der Metaboliten über den Urin ausgeschieden werden.

#### Anwendung bei eingeschränkter Leberfunktion

Zur Anwendung von Amlodipin bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen nur 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 ähnlich. 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 kongestiver Herzinsuffizienz entsprach den Erwartungen in Bezug auf die untersuchte Altersgruppe.

#### Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

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

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

#### Im Zusammenhang mit Ramipril

Bei oraler Verabreichung von Ramipril an Nager und Hunde ergab sich keine akute Toxizität.

Studien mit chronischer oraler Verabreichung wurden an Ratten, Hunden und

Affen durchgeführt.

Anzeichen einer Elektrolytverschiebung im Plasma und von Veränderungen des Blutbilds wurden bei allen 3 Spezies gefunden.

Als Auswirkung der pharmakodynamischen Aktivität von Ramipril kam es ab Dosen von 250 mg/kg/Tag zu einer erheblichen Vergrößerung des juxtaglomerulären Apparats beim Hund und Affen.

Dosen von 2, 2,5 und 8 mg/kg/Tag wurden von Ratte, Hund bzw. Affe ohne schädliche Wirkungen toleriert.

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

Fertilitätsstörungen bei männlichen und weiblichen Ratten wurden nicht beobachtet.

Eine Verabreichung von Ramipril an weibliche Ratten während der Fetalperiode und Laktationszeit führt bei den Nachkommen ab Dosen von 50 mg/kg KG/Tag zu nicht reversiblen Schädigungen der Nieren (Nierenbeckendilatation).

Ausführliche Mutagenitätsuntersuchungen in mehreren Systemen erbrachten keinen Hinweis auf mutagene oder genotoxische Eigenschaften von Ramipril.

Bei sehr jungen Ratten wurde eine irreversible Nierenschädigung nach einmaliger Ramipril-Gabe beobachtet.

### Im Zusammenhang mit Amlodipin

#### *Reproduktionstoxizität*

In Studien zur Reproduktionstoxizität wurden bei Ratten und Mäusen bei Dosierungen, die rund 50-mal höher waren als die auf mg/kg bezogene empfohlene Maximaldosis beim Menschen, eine Verzögerung des Geburtstermins, eine Verlängerung des Geburtsvorgangs und eine geringere Überlebensrate der Neugeborenen beobachtet.

#### *Beeinträchtigung der Fertilität*

Bei Dosierungen bis zu 10 mg/kg/Tag (das 8-fache\* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m<sup>2</sup>) zeigten sich keine Auswirkungen auf die Fertilität von mit Amlodipin behandelten Ratten (Männchen: 64 Tage; Weibchen: 14 Tage vor der Paarung).

In einer anderen Studie an Ratten, in der männliche Ratten über 30 Tage mit Amlodipinbesilat in Dosen behandelt wurden, die, bezogen auf mg/kg, mit der Dosierung beim Menschen vergleichbar waren, wurde sowohl eine Abnahme des follikelstimulierenden Hormons und des Testosterons im Plasma als auch eine Abnahme der Spermiedichte und eine Verringerung reifer Spermatozoen und Sertoli-Zellen gefunden.

#### *Kanzerogenität, Mutagenität*

Bei Ratten und Mäusen, die über zwei Jahre Amlodipin in Tagesdosen von 0,5, 1,25 und 2,5 mg/kg im Futter erhielten, ergaben sich keine Hinweise auf Kanzerogenität. Die höchste Dosis (für Mäuse eine ähnlich hohe und für Ratten das Doppelte\* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m<sup>2</sup>) lag nahe an der maximal von Mäusen tolerierten Dosis,

jedoch nicht an der von Ratten.

Mutagenitätsstudien ergaben keine arzneimittelbedingten Wirkungen auf dem Gen- oder Chromosomen-Niveau.

\*Ausgehend von einem 50 kg schweren Patienten.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Kapselinhalt

Mikrokristalline Cellulose

Hypromellose

Crospovidon (Typ B)

Glyceroldibehentat

#### Kapselunterteil/Kapseloberteil

Gelatine

Titandioxid (E171)

Indigocarmin (E132) (nicht enthalten in Ramipril/Amlodipin STADA 10 mg/5 mg Hartkapseln)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25 °C lagern.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Al/OPA/Al/PVC-Blisterpackungen

Packungsgrößen: 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 200, 300 Hartkapseln.

5/5 mg: 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 200, 300

5/10 mg: 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 200, 300

10/5 mg: 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 200, 300

10/10 mg: 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 200, 300

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

STADA Arzneimittel GmbH, Muthgasse 36, 1190 Wien

## **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

Ramipril/Amlodipin STADA 5 mg/5 mg Hartkapseln Z. Nr.: 138764

Ramipril/Amlodipin STADA 5 mg/10 mg Hartkapseln Z. Nr.: 138765

Ramipril/Amlodipin STADA 10 mg/5 mg Hartkapseln Z. Nr.: 138766

Ramipril/Amlodipin STADA 10 mg/10 mg Hartkapseln Z. Nr.: 138767

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 04.03.2019

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17.02.2024

## **10. STAND DER INFORMATION**

Juli 2023

## **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig