

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ramipril/Amlodipin/HCT Genericon 5 mg/5 mg/12,5 mg Hartkapseln
Ramipril/Amlodipin/HCT Genericon 5 mg/5 mg/25 mg Hartkapseln
Ramipril/Amlodipin/HCT Genericon 10 mg/5 mg/25 mg Hartkapseln
Ramipril/Amlodipin/HCT Genericon 10 mg/10 mg/25 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ramipril/Amlodipin/HCT Genericon 5 mg/5 mg/12,5 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 5 mg Ramipril, 5 mg Amlodipin (6,934 mg Amlodipinbesilat), 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Ramipril/Amlodipin/HCT Genericon 5 mg/5 mg/25 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 5 mg Ramipril, 5 mg Amlodipin (6,934 mg Amlodipinbesilat), 25 mg Hydrochlorothiazid.

Ramipril/Amlodipin/HCT Genericon 10 mg/5 mg/25 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 10 mg Ramipril, 5 mg Amlodipin (6,934 mg Amlodipinbesilat), 25 mg Hydrochlorothiazid.

Ramipril/Amlodipin/HCT Genericon 10 mg/10 mg/25 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 10 mg Ramipril, 10 mg Amlodipin (13,868 mg Amlodipinbesilat), 25 mg Hydrochlorothiazid.

Für die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

Ramipril/Amlodipin/HCT Genericon 5 mg/5 mg/12,5 mg Hartkapseln

Hartkapsel mit rosafarbener, undurchsichtiger Hartkapselkappe und hellgrauem, undurchsichtigem Hartkapselkörper

Ramipril/Amlodipin/HCT Genericon 5 mg/5 mg/25 mg Hartkapseln

Hartkapsel mit rosafarbener, undurchsichtiger Hartkapselkappe und elfenbeinfarben, undurchsichtigem Hartkapselkörper

Ramipril/Amlodipin Genericon 10 mg/5 mg/25 mg Hartkapseln

Hartkapsel mit dunkelrosa, undurchsichtiger Hartkapselkappe und gelbem, undurchsichtigem Hartkapselkörper

Ramipril/Amlodipin Genericon 10 mg/10 mg /25 mg Hartkapseln

Hartkapsel mit brauner, undurchsichtiger Hartkapselkappe und karamellfarbenem undurchsichtigem Hartkapselkörper

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ramipril/Amlodipin/HCT Genericon wird angewendet in der Behandlung von Hypertonie als Substitutionstherapie bei Patienten, die mit den einzelnen Wirkstoffen in derselben Dosiskombination, aber als separate Tabletten, hinreichend eingestellt sind (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Tagesdosis beträgt eine Hartkapsel der entsprechenden Stärke.

Ramipril/Amlodipin/HCT kann vor, zu oder nach den Mahlzeiten eingenommen werden, da die Nahrungsaufnahme die Bioverfügbarkeit nicht beeinflusst (siehe Abschnitt 5.2).

Die fixe Dosiskombination ist nicht geeignet für die Ersttherapie.

Patienten die Ramipril, Amlodipin und Diuretika gleichzeitig einnehmen können eine symptomatische Hypotonie entwickeln.

Wenn eine Dosisanpassung notwendig wird, darf diese nur unter Verwendung der Einzelkomponenten erfolgen. Nach Festlegen der geeigneten Dosen kann auf die neue, fixe Kombination umgestellt werden.

Besondere Patientengruppen

Patienten unter Diuretika

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

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (siehe Abschnitt 5.2)

Ramipril/Amlodipin/HCT ist nicht bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen anzuwenden, da die Menge an Ramipril die in diesem Zustand zulässige Höchstdosis überschreitet.

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, Amlodipin und Hydrochlorothiazid Komponenten zu erfolgen (für Details siehe die Fachinformationen der Einzelpräparate).

Die Ramipril/Amlodipin/HCT Tagesdosis bei Patienten mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung ist von der Kreatinin-clearance abhängig zu machen

- Bei einer Kreatinin-clearance ≥ 60 ml/min, beträgt die Tageshöchstdosis von Ramipril/Amlodipin/HCT 10 mg/10 mg/25 mg
- Bei einer Kreatinin-clearance 30 - 60 ml/min, beträgt die Tageshöchstdosis von Ramipril/Amlodipin/HCT 5 mg/10 mg/ 25 mg
- Ramipril/Amlodipin/HCT ist bei Patienten mit Anurie oder schwerer Nierenfunktionsstörung (glomeruläre Filtrationsrate (GFR) <30 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2)
- Bei hämodialysierten Patienten: Die maximale Tagesdosis beträgt 5 mg /10 mg /25 mg. Das Arzneimittel ist einige Stunden nach Durchführung der Hämodialyse zu verabreichen.

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

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten wird Vorsicht empfohlen, einschließlich einer häufigeren Blutdruckmessung, insbesondere bei der maximalen Dosis von Ramipril/Amlodipin/HCT, 10 mg/10 mg/25 mg, da die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen höher ist, vor allem bei sehr alten und gebrechlichen Patienten.

Kinder und Jugendliche

Ramipril/Amlodipin/HCT wird nicht für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren empfohlen, da keine Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit vorliegen.

Art der Anwendung

Es wird empfohlen die Hartkapseln einmal täglich zur selben Tageszeit zu oder unabhängig von den Mahlzeiten einzunehmen. Sie dürfen nicht zerkaut oder zerstoßen werden.

Das Arzneimittel soll nicht mit Grapefruitsaft eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Amlodipin oder andere Dihydropyridin-Kalziumkanalblocker, Ramipril oder andere ACE(Angiotensin Converting Enzyme)-Hemmer, Hydrochlorothiazid oder andere Thiaziddiuretika, Sulfonamide oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Angioödem in der Vorgeschichte (hereditär, idiopathisch oder früheres Angioödem aufgrund der Einnahme von ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (AIIRAs).
- Schock (einschließlich kardiogener Schock).
- zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).
- 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.
- schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <30 ml/min).
- bei hypotensiven oder hämodynamisch instabilen Patienten.
- bei hämodynamisch instabiler Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt.
- Anurie.
- Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (z.B. hochgradige Aortenstenose).
- gleichzeitige Anwendung mit Sacubitril/Valsartan. Die Behandlung mit Ramipril darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
- Die gleichzeitige Anwendung von Ramipril/Amlodipin/HCT mit Aliskiren-haltigen Produkten ist kontraindiziert bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Niereninsuffizienz (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).
- Leberfunktionsstörung.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Sicherheit und Wirksamkeit von Amlodipin bei einer hypertensiven Krise wurde noch nicht bestätigt.

Besondere Patientengruppen

Schwangerschaft

Eine Behandlung mit ACE-Hemmern wie Ramipril oder mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIRAs) soll nicht während der Schwangerschaft begonnen werden. Sofern die Fortsetzung der Behandlung mit einem ACE-Hemmer/AIIRAs nicht als unumgänglich angesehen wird, sind Patientinnen mit Kinderwunsch auf eine alternative antihypertensive Behandlung umzustellen, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft besitzt. Sobald eine Schwangerschaft diagnostiziert wurde, ist die Behandlung mit ACE-Hemmern/AIIRAs sofort abzusetzen, und falls erforderlich, mit einer alternativen antihypertensiven Behandlung zu beginnen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Patienten mit hohem Hypotonierisiko

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

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

Eine signifikante Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, die eine ärztliche Überwachung mit Kontrolle des Blutdrucks erfordert, ist z.B. bei folgenden Patienten zu erwarten:

- Patienten mit schwerer Hypertonie
- Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz
- Patienten mit hämodynamisch relevanter linksventrikulärer Ein-oder Ausflussbehinderung (z.B. Aorten- oder Mitralklappenstenose)
- Patienten mit einseitiger Nierenarterienstenose mit einer zweiten funktionellen Niere.
- Patienten, bei denen ein Flüssigkeits- oder Salzverlust besteht oder sich entwickeln kann (einschließlich Patienten mit Diuretika)
- Patienten mit Leberzirrhose und/oder Aszites
- Patienten, bei denen ein größerer operativer Eingriff durchgeführt wird oder während einer Anästhesie mit Arzneimitteln, die eine Hypotonie verursachen können

Vor Beginn der Behandlung ist es generell empfehlenswert, eine Dehydratation, Hypovolämie oder einen Salzverlust auszugleichen (bei Patienten mit Herzinsuffizienz sind diese Maßnahmen jedoch sorgfältig gegenüber dem Risiko für eine Volumenüberlastung abzuwägen).

- *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 sollen bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

- *Patienten mit dem Risiko für eine kardiale oder zerebrale Ischämie bei akuter Hypotonie*
Während der Anfangsphase der Behandlung muss der Patient sorgfältig ärztlich überwacht werden.

Patienten mit Herzversagen

Patienten mit Herzinsuffizienz sind mit Vorsicht zu behandeln. In einer placebokontrollierten Langzeitstudie bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III und IV) war die Häufigkeit von Lungenödemem in der mit Amlodipin behandelten Gruppe höher als in der Placebo-Gruppe (siehe Abschnitt 5.1). Kalziumkanalblocker, einschließlich Amlodipin, sind bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz mit Vorsicht anzuwenden, da sie das Risiko zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse und der Mortalität erhöhen können.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Ramipril/Amlodipin/HCT ist nicht bei Patienten mit Leberfunktionsstörung anzuwenden, da die Menge an Ramipril die in diesem Zustand zulässige Tagesdosis (2,5 mg) übersteigt.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die Nierenfunktion ist vor und während der Behandlung mit Ramipril/Amlodipin/HCT zu überwachen und eine entsprechende Dosisanpassung insbesondere während der ersten Behandlungswochen vorzunehmen. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion bedürfen einer besonders engmaschigen Kontrolle (siehe Abschnitt 4.2).

Thiazid-Diuretika entfalten die volle Wirksamkeit bei normaler oder mäßig beeinträchtigter renaler Funktion (Einstufung durch Berechnung der Cl_{cr} durch Serumkreatinin).

Bei älteren Patienten wird der Cl_{cr} -Wert entsprechend Alter, Gewicht und Geschlecht nach der Cockcroft-Formel angepasst:

$$Cl_{cr} = \frac{(140 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht}}{0,814 \times \text{Serumkreatinin}}$$

Mit:

- Alter (in Jahren)
- Gewicht (in kg)
- Serumkreatinin (in $\mu\text{mol/l}$).

Diese Formel ist gültig für ältere, männliche Patienten, das Ergebnis ist für Frauen mit dem Faktor 0,85 zu multiplizieren.

Hypovolämie, ausgelöst durch das Diuretikum zu Beginn der Behandlung, führt neben dem Verlust von Wasser und Natrium, zu einer verringerten glomerulären Filtrationsrate. Dies kann zu einem Anstieg des Serumharnstoffes und des Serumkreatinins führen. Dieses transiente funktionale Nierenversagen kann eine bestehende Niereninsuffizienz verschlimmern.

Thiaziddiuretika können bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung zu Azotämie führen. Wenn Ramipril/Amlodipin/HCT bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion verwendet wird, wird eine regelmäßige Überwachung der Serumelektrolyte (einschließlich Kalium) und der Serumspiegel von Kreatinin und Harnsäure empfohlen. Ramipril/Amlodipin/HCT ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, bilateraler Nierenarterienstenose oder Nierenarterienstenose in einer einzigen funktionierenden Niere kontraindiziert. Dieses Arzneimittel wird auch bei einer einzigen funktionierenden Niere und bei Hypokaliämie nicht empfohlen.

Insbesondere bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz oder nach Nierentransplantation besteht das Risiko für eine Nierenfunktionsstörung.

Ältere Patienten

Siehe Abschnitt 4.2.

Operationen

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

Überempfindlichkeit/Angioödem

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

Das Risiko für ein Angioödem (zum Beispiel Schwellungen der Atemwege oder der Zunge mit oder ohne der Beeinträchtigung der Atemwege) kann bei Patienten erhöht sein, die eine gleichzeitige Medikation einnehmen, die ein Angioödem verursachen kann, wie die sogenannten mTOR- (mammalian Target of Rapamycin-)Inhibitoren (z.B. Temsirolimus, Everolimus, Sirolimus), Vildagliptin oder Nephilysin-(NEP-)Inhibitoren (wie z.B. Racecadotril).

Die Kombination von Ramipril mit Sacubitril/Valsartan ist wegen des erhöhten Risikos für ein Angioödem kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Bei Auftreten eines Angioödems ist die Behandlung mit Ramipril abzubrechen.

Es ist sofort eine Notfallbehandlung einzuleiten. Der Patient ist für mindestens 12-24 Stunden zu beobachten und erst nach vollständigem Rückgang der Symptome zu entlassen.

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

Anaphylaktische Reaktionen während einer Hyposensibilisierung

Unter ACE-Hemmung erhöhen sich die Wahrscheinlichkeit und der Schweregrad von anaphylaktischen und anaphylaktoiden Reaktionen auf Insektengift und andere Allergene. Vor einer Hyposensibilisierung ist ein vorübergehendes Absetzen von Ramipril in Erwägung zu ziehen.

Störungen des Elektrolythaushalts: Kalium

Die Behandlung mit Ramipril/Amlodipin/HCT soll erst nach Normalisierung der Kalium- und Magnesiumkonzentration im Serum begonnen werden.

Thiazide und verwandte Diuretika können das Auftreten einer Hypokaliämie verursachen oder eine bereits bestehende Hypokaliämie verschlimmern. Thiazide sind bei Patienten mit Erkrankungen, die zu einem erheblichen Kaliumverlust führen können, mit Vorsicht anzuwenden, wie z.B. bei Nierenerkrankungen mit Salzverlust oder bei Nierenfunktionsstörungen prerenalen Ursprungs (kardiogen).

Das Risiko für das Auftreten einer Hypokaliämie ($<3,5$ mmol/l) muss bei bestimmten Risikogruppen, vertreten durch ältere und/oder unterernährte und/oder polymedizierte Patienten, zirrhotische Patienten mit Ödemen und Aszites, Patienten mit Koronar- und Herzinsuffizienz, verhindert werden. In diesem Fall erhöht die Hypokaliämie tatsächlich die Herztoxizität von Digitalis und das Risiko für Rhythmusstörungen.

Patienten mit einem verlängerten QT-Intervall im EKG sind ebenfalls gefährdet, unabhängig davon, ob der Ursprung angeboren ist oder durch Arzneimittel erfolgt. Hypokaliämie (und auch Bradykardie) wirkt dann als ein Faktor, der das Auftreten schwerer Arrhythmien, insbesondere Torsades de Pointes, begünstigt, die möglicherweise tödlich sind, insbesondere in Gegenwart von Bradykardie.

Bei einigen Patienten unter ACE-Hemmern, wie Ramipril, wurde das Auftreten einer Hyperkaliämie beobachtet. Zu Patienten, bei denen das Risiko für eine Hyperkaliämie besteht, gehören Patienten mit Niereninsuffizienz, Ältere (> 70 Jahre), nicht oder unzureichend behandelte Diabetiker oder Patienten, die Kaliumsalze, kaliumsparende Diuretika und andere Wirkstoffe, die das Serumkalium erhöhen, anwenden, oder Patienten mit Dehydratation, akuter kardialer Dekompensation oder metabolischer Acidose (siehe Abschnitt 4.5).

Die Normalisierung der Kaliumkonzentration im Serum und der begleitenden Hypomagnesiämie wird vor Beginn der Behandlung mit Ramipril/Amlodipin/HCT Genericon empfohlen.

Die erste Kontrolle des Kaliumplasmas muss in der Woche nach Beginn der Behandlung erfolgen. Danach wird eine regelmäßige Kontrolle des Serumkaliums empfohlen. Der Elektrolythaushalt, insbesondere der von Kalium, ist bei allen Patienten, die Thiaziddiuretika erhalten, zu überwachen. Bei einer chronischen Behandlung sind die Kaliumspiegel im Serum zu Beginn der Behandlung zu überwachen. Eine Kontrolle bis zu 3-4 Wochen kann basierend auf Risikofaktoren in Betracht gezogen werden. Danach sind regelmäßige Kontrollen zu empfehlen, insbesondere bei Risikopatienten.

Störungen des Elektrolythaushalts: Natrium

Die Natriumspiegel im Serum sind vor Beginn der Behandlung und in regelmäßigen Abständen danach zu überwachen. Thiaziddiuretika können eine Hyponatriämie verursachen oder eine vorbestehende Hyponatriämie verschlimmern. Bei Patienten mit einer signifikanten Abnahme des Serumnatriums und/oder einer signifikanten Volumenabnahme, wie sie bei Patienten mit hohen Diuretika-Dosen beobachtet werden, kann in seltenen Fällen nach Beginn der Behandlung mit dem Hydrochlorothiazid eine symptomatische Hypotonie auftreten.

Die Senkung des Plasmasalzes kann anfangs asymptomatisch sein, daher ist eine regelmäßige Überwachung von wesentlicher Bedeutung und soll in Bevölkerungsgruppen mit erhöhtem Risiko, wie ältere, unterernährte und Patienten mit Aszites aufgrund einer Leberzirrhose, sowie auch bei Patienten mit Ödemen aufgrund des nephrotischen Syndroms noch engmaschiger sein (siehe Abschnitt 4.8 und 4.9).

Nach der Behandlung mit Thiaziddiuretika wurden vereinzelte Fälle von Hyponatriämie mit neurologischen Symptomen (Übelkeit, fortschreitende Desorientierung, Apathie) beobachtet.

Syndrom der inadäquaten Ausschüttung von antidiuretischem Hormon (SIADH) und nachfolgende Hyponatriämie wurde bei einigen Patienten, die mit Ramipril behandelt wurden, beobachtet. Ramipril/Amlodipin/HCT Genericon ist nur zu verwenden, nachdem das Volumen und/oder das vorhandene Blutvolumen normalisiert wurden. Andernfalls ist die Behandlung unter strenger ärztlicher Aufsicht einzuleiten.

Alle Patienten, die Ramipril/Amlodipin/HCT Genericon erhalten, sind regelmäßig auf Ungleichgewichte in Elektrolyten, insbesondere Kalium, Natrium und Magnesium zu untersuchen.

Serumkalzium

Thiazide reduzieren die Kalziumausscheidung über den Harn und können so eine vorübergehende und leichte Erhöhung des Serumkalziums bewirken, ohne dass bekannte Störungen des Kalziumstoffwechsels vorliegen. Hydrochlorothiazid ist bei Patienten mit Hyperkalzämie mit Vorsicht anzuwenden und soll nur nach Korrektur einer vorbestehenden Hyperkalzämie eingesetzt werden. Hydrochlorothiazid ist abzusetzen, wenn sich während der Behandlung eine Hyperkalzämie entwickelt. Kalziumwerte im Serum sind während einer Behandlung mit Thiaziden regelmäßig zu überwachen. Eine ausgeprägte Hyperkalzämie kann ein Hinweis auf einen zugrunde liegenden, verdeckten Hyperparathyreoidismus sein. Thiazide sind vor der Durchführung eines Funktionstests der Nebenschilddrüse abzusetzen.

Nicht-melanozytärer Hautkrebs

In zwei epidemiologischen Studien, die auf dem Danish National Cancer Registry basieren, wurde ein erhöhtes Risiko für nicht-melanozytären Hautkrebs (NMSC) [Basalzellkarzinom (BCC) und Plattenepithelkarzinom (SCC)] mit steigender kumulativer Dosis von Hydrochlorothiazid (HCT) - Exposition beobachtet. Photosensibilisierende Wirkungen von HCT könnten zur Entstehung von NMSC beitragen.

Patienten, die HCT einnehmen, sind über das Risiko für einen NMSC zu informieren und es wird empfohlen, ihre Haut regelmäßig auf neue Läsionen zu überprüfen und verdächtige Hautläsionen unverzüglich zu melden. Den Patienten sind mögliche vorbeugende Maßnahmen zu empfehlen, um das Risiko von Hautkrebs zu minimieren; z.B. Einschränkung der Exposition gegenüber Sonnenlicht und UV-Strahlung oder im Fall einer Exposition Verwendung eines angemessenen Sonnenschutzes. Verdächtige Hautveränderungen sind unverzüglich zu untersuchen, ggf. einschließlich histologischer Untersuchungen von Biopsien. Bei Patienten, bei denen bereits ein NMSC aufgetreten ist, ist die Verwendung von Hydrochlorothiazid zu überdenken (siehe auch Abschnitt 4.8).

Neutropenie/Agranulozytose

In seltenen Fällen wurden Neutropenie/Agranulozytose sowie Thrombozytopenie und Anämie beobachtet, auch über Knochenmarkdepression wurde nach der Behandlung mit ACE-Inhibitoren berichtet. Zur Feststellung 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 Angioödeme als bei Patienten nicht schwarzer Hautfarbe. Wie bei anderen ACE-Hemmern kann Ramipril bei schwarzen Menschen den Blutdruck weniger stark senken als bei nicht schwarzen Patienten, möglicherweise aufgrund einer höheren Prävalenz von Bluthochdruck mit niedrigem Renin-Spiegel in der schwarzen hypertensiven Bevölkerung.

Husten

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

Lichtempfindlichkeit

Bei Verwendung von Thiaziddiuretika wurde über Fälle von Photosensitivitätsreaktionen berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Auftreten einer Photosensitivitätsreaktion während der Behandlung wird empfohlen, die Behandlung abzubrechen. Wenn eine erneute Anwendung der Behandlung unerlässlich ist, wird empfohlen, Bereiche zu schützen, die der Sonne oder künstlichen UVA-Strahlung ausgesetzt sind.

Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie und Winkelverschlussglaukom

Hydrochlorothiazid, ein Sulfonamid kann eine idiosynkratische Reaktion hervorrufen, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, einer akuten vorübergehenden Myopie und zu einem akutem Engwinkelglaukom führt. Die Symptome umfassen den akuten Ausbruch einer verminderten Sehschärfe oder Augenschmerzen und treten typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Beginn der Behandlung auf. Ein unbehandeltes akutes Engwinkelglaukom kann zu dauerhaftem Sehverlust führen. Die primäre Behandlung besteht darin, Hydrochlorothiazid so schnell wie möglich abzusetzen. Risikofaktoren für die Entwicklung eines akuten Engwinkelglaukoms können eine Sulfonamid- oder Penicillin-Allergie sein.

Glykämie und Lipidämie

Die Thiazidtherapie kann die Glukosetoleranz herabsetzen und die Cholesterin- und Triglyceridspiegel im Serum erhöhen. Bei Diabetespatienten können Dosisanpassungen von Insulin oder oralen Antidiabetika erforderlich sein

Harnsäure

Hydrochlorothiazid kann wie andere Diuretika aufgrund der Abnahme seiner Ausscheidung im Urin zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Harnsäure führen und folglich die Entwicklung von Hyperurikämie fördern, oder eine bereits bestehende Hyperurikämie verschlimmern, die bei anfälligen Patienten Gichtanfälle auslösen kann.

Die Dosierung ist entsprechend dem Harnsäurespiegel im Plasma anzupassen.

Antihypertensive Kombinationen

Es ist ratsam, die Dosierung in Kombination mit anderen blutdrucksenkenden Mitteln zumindest zu Beginn zu reduzieren.

Die antihypertensive Wirkung von ACE-Hemmern, Antagonisten von Angiotensin II oder Renin-Hemmern wird durch Behandlungen verstärkt, die die Plasma-Renin-Aktivität erhöhen (Diuretika). Vorsicht ist geboten, wenn ein ACE-Hemmer, ein Antagonist von Angiotensin II oder ein direkter Reninhemmer zusammen mit Hydrochlorothiazid verabreicht wird, insbesondere bei Patienten mit Natriumchloridmangel und/oder Patienten mit Hypovolämie.

Athleten

Die Athleten sollen besonders darauf achten, dass dieses Arzneimittel einen Wirkstoff enthält, der eine positive Reaktion bei den Tests während der Anti-Doping-Kontrollen hervorrufen kann.

Akute Atemwegstoxizität

Es wurden sehr seltene schwere Fälle von akuter Atemwegstoxizität, einschließlich des akuten Atemnotsyndroms (ARDS), nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid berichtet. Ein Lungenödem entwickelt sich typischerweise innerhalb von Minuten bis Stunden nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid. Zu den Symptomen gehören zu Beginn Dyspnoe, Fieber, Verschlechterung der Lungenfunktion und Hypotonie. Bei Verdacht auf ARDS soll Ramipril/Amlodipin/HCT Genericon abgesetzt und eine angemessene Behandlung eingeleitet werden. Hydrochlorothiazid darf nicht bei Patienten angewendet werden, bei denen nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid bereits einmal ein ARDS aufgetreten ist.

Andere

Lupus: Fälle von Exazerbation oder Aktivierung von systemischem Lupus erythematoses wurden bei Thiaziddiuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, berichtet.

Überempfindlichkeitsreaktionen auf Hydrochlorothiazid sind häufiger bei Allergien und Asthma.

Natrium

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine formalen Wechselwirkungsstudien mit anderen Arzneimitteln mit Ramipril/Amlodipin/HCT durchgeführt. Daher werden in diesem Abschnitt nur Informationen zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln gegeben, die für die einzelnen Wirkstoffe bekannt sind.

Es ist jedoch wichtig zu berücksichtigen, dass Ramipril/Amlodipin/HCT die blutdrucksenkende Wirkung anderer blutdrucksenkender Mittel (z.B. Diuretika) erhöhen kann.

Die gleichzeitige Verwendung wird nicht empfohlen

<u>Ramipril/Amlodipin/HCT Einzelkomponenten</u>	<u>Bekannte Interaktionen mit den folgenden Wirkstoffen</u>	<u>Effekte der Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln</u>
Ramipril und HCT	<i>Lithiumsalze</i>	ACE-Hemmer und Thiazide können die Lithium-Ausscheidung herabsetzen, so dass die toxische Wirkung von Lithium zunehmen kann. Die Kombination von Ramipril und Hydrochlorothiazid mit Lithium wird daher nicht empfohlen. Eine regelmäßige Kontrolle des Lithium-Serumspiegels ist erforderlich.
Ramipril	<i>Dialyse oder Hämofiltration mit High-Flux-Membranen</i>	Extrakorporale Behandlungen, die zu einem Kontakt von Blut mit negativ geladenen Oberflächen führen, wie Dialyse oder Hämofiltration mit bestimmten High-Flux-Membranen (z.B. Polyacrylnitrilmembranen) und Lipoproteinapherese mit niedriger Dichte mit Dextransulfat aufgrund eines erhöhten Risikos für schwere anaphylaktoide Reaktionen (siehe Abschnitt 4.3). Wenn eine solche Behandlung erforderlich ist, ist die Verwendung einer anderen Art von Dialysemembran oder einer anderen Klasse von blutdrucksenkenden Mitteln in Betracht zu ziehen.
	<i>Sacubitril/Valsartan:</i>	Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Sacubitril/Valsartan ist wegen des erhöhten Risikos für ein Angioödem kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Die Behandlung mit Ramipril darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden. Eine Behandlung mit Sacubitril/Valsartan darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Ramipril/Amlodipin/HCT Genericon begonnen werden.
Amlodipin	<i>Grapefruit oder Grapefruit Saft</i>	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 kann zu einer verstärkten Blutdrucksenkung führen.

Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung

Ramipril/Amlodipin/HCT Einzelkomponenten	Bekannte Interaktionen mit den folgenden Wirkstoffen	Effekte der Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln
Ramipril	<i>Nicht steroidale Antiphlogistika und Acetylsalicylsäure</i>	Eine Verminderung der antihypertensiven Wirkung von Ramipril ist zu erwarten. Außerdem kann die gleichzeitige Behandlung mit ACE-Hemmern und NSAIDs das Risiko für eine Nierenfunktionsstörung und eines Anstiegs des Serumkaliumspiegels erhöhen.
	<i>Kaliumsalze, Heparin, kaliumsparende Diuretika und andere Wirkstoffe, die das Serumkalium erhöhen (wie Angiotensin-II-Antagonisten, Trimethoprim und Trimethoprim in einer fest dosierten Kombination mit Sulfamethoxazol, Tacrolimus, Ciclosporin)</i>	Es wurde eine erhöhte Inzidenz von Hyperkaliämie beobachtet, daher muss das Serumkalium engmaschig überwacht werden.
	<i>Antihypertensiva (z.B. Diuretika) und andere blutdrucksenkende Wirkstoffe (z.B. Nitrate, trizyklische Antidepressiva, Anästhetika, akute Alkoholaufnahme, Baclofen, Alfuzosin, Doxazosin, Prazosin, Tamsulosin, Terazosin)</i>	Mögliche Verstärkung des Risikos für einen Blutdruckabfall (siehe Abschnitt 4.2 über Diuretika).
	<i>Vasopressorische Sympathomimetika und andere Wirkstoffe (z.B. Isoproterenol, Dobutamin, Dopamin, Epinephrin)</i>	Eine Verminderung der antihypertensiven Wirkung von Ramipril ist möglich. Eine regelmäßige Kontrolle des Blutdrucks ist empfehlenswert.
	<i>Allopurinol, Immunsuppressiva, Kortikosteroide, Procainamid, Zytostatika und andere Substanzen, die das Blutbild verändern können</i>	Erhöhte Wahrscheinlichkeit hämatologischer Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4).
	<i>Antidiabetika, einschließlich Insulin</i>	Es kann zu hypoglykämischen Reaktionen kommen. Eine Kontrolle des Blutzuckerspiegels ist empfehlenswert.
	<i>mTOR Inhibitoren oder DPP-IV-Inhibitoren</i>	Eine gleichzeitige Anwendung von mTOR-Inhibitoren (z.B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin kann zu einem erhöhten Risiko für ein Angioödem führen. Vorsicht ist daher bei Beginn einer

		Behandlung geboten (siehe Abschnitt 4.4).
	<i>Neprilysin (NEP) Inhibitors</i>	Ein erhöhtes Risiko für Angioödem wurde bei der gleichzeitigen Anwendung von ACE-Hemmern und NEP-Hemmern (z.B. Racecadotril) berichtet (siehe Abschnitt 4.4).
Amlodipin	<i>CYP3A4-Inhibitoren: (Proteaseinhibitoren, Azol-Antimykotika, Makrolide wie z.B. Erythromycin, Clarithromycin, Verapamil oder Diltiazem)</i>	Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin mit starken oder mäßigen CYP3A4-Inhibitoren 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.
	<i>CYP3A4-Induktoren: (Rifampicin, Johanniskraut [Hypericum perforatum])</i>	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.
	<i>Dantrolen (Infusion)</i>	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.
	<i>Simvastatin</i>	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.
	<i>Ciclosporin</i>	Es wurden keine Wechselwirkungsstudien mit Ciclosporin und Amlodipin bei gesunden Freiwilligen oder anderen Gruppen, mit Ausnahme von Patienten mit Nierentransplantationen durchgeführt, wobei unterschiedliche Erhöhungen der Talkonzentrationen (im Durchschnitt 0 %-40 %) von Ciclosporin

		beobachtet wurden. Bei Patienten mit Nierentransplantationen, die mit Amlodipin und Ciclosporin behandelt werden, ist in Erwägung zu ziehen, den Ciclosporinspiegel zu überwachen und nötigenfalls Dosisreduktionen vorzunehmen.
	<i>Tacrolimus</i>	Bei gleichzeitiger Verabreichung von Amlodipin besteht das Risiko für einen erhöhten Tacrolimusspiegel im Blut; der pharmakokinetische Mechanismus dieser Wechselwirkung ist jedoch nicht völlig geklärt. Um die Toxizität von Tacrolimus zu vermeiden, muss bei mit Tacrolimus behandelten Patienten, die Amlodipin erhalten, der Tacrolimusspiegel im Blut überwacht und gegebenenfalls die Tacrolimusdosis angepasst werden.
	<i>Inhibitoren von mTOR (mechanistic Target of Rapamycin)</i>	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.
HCT	<i>Arzneimittel, die Hypokaliämie verursachen können</i>	Die Hypokaliämie ist ein prädisponierender Faktor für Herzrhythmusstörungen (insbesondere Torsades de Pointes) und für die Erhöhung der Toxizität bestimmter Arzneimittel, wie Digoxin. Daher sind Arzneimittel, die eine Hypokaliämie verursachen können, an einer großen Anzahl von Interaktionen beteiligt. Dies sind kaliuretische Diuretika, allein oder kombiniert, stimulierende Abführmittel, Glucocorticoide, Tetracosactid und Amphotericin B (IV-route).
	<i>Arzneimittel, die eine Hyponatriämie verursachen können</i>	Einige Arzneimittel sind häufiger am Auftreten von Hyponatriämie beteiligt. Dies sind Diuretika, Desmopressin, Antidepressiva, die die Wiederaufnahme von Serotonin hemmen, Carbamazepin und Oxcarbazepin. Die Kombination dieser Arzneimittel erhöht das Risiko für eine Hyponatriämie.
	<i>Nicht-steroidale Antiphlogistika und Acetylsalicylsäure</i>	Risiko für eine Niereninsuffizienz bei Risikopatienten (ältere und/oder dehydrierte Patienten) durch eine verringerte glomeruläre Filtrationsrate (Hemmung der Prostaglandin Vasodilatation durch NSAR). Zusätzlich Verringerung der antihypertensiven Wirkung. Daher wird eine Überwachung der Nierenfunktion sowie eine adäquate

	Flüssigkeitszufuhr beim Patienten zu Beginn der Behandlung empfohlen.
<i>Antidiabetika inklusive Insulin</i>	Hyperglykämische Reaktionen können auftreten. Hydrochlorothiazid kann die Wirkung von Antidiabetika abschwächen. In der Anfangsphase der gleichzeitigen Anwendung wird eine besonders genaue Blutzuckermessung empfohlen.
<i>Orale Antikoagulanzen</i>	Die gerinnungshemmende Wirkung kann aufgrund der gleichzeitigen Anwendung von Hydrochlorothiazid verringert werden.
<i>Wirkstoffe, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern, und Antiarrhythmika, die Torsades de Pointes auslösen können (Amiodaron, Amisulprid, Arsen, Artenimol, Chloroquin, Chlorpromazin, Citalopram, Cyamemazin, Diphemanil, Disopyramid, Dofetilid, Dolasetron, Domperidon, Dronedaron, Droperidol, Erythromycin, Escitalopram, Flupentixol, Fluphenazin, Halofantrin, Haloperidol, Hydroquinidin, Hydroxyzin, Ibutilid, Levofloxacin, Levomepromazin, Lumefantrin, Mequitazin, Methadon, Mizolastin, Moxifloxacin, Pentamidin, Pimozid, Pipamperon, Piperazin, Pipotiazin, Prucaloprid, Quinidin, Sotalol, Spiramycin, Sulpirid, Sultoprid, Tiaprid, Toremifen, Vandetanib, Vincamin, Zuclopenthixol)</i>	Ihre proarrhythmische Toxizität, einschließlich Torsades de Pointes, kann in Gegenwart von Elektrolytstörungen (z.B. Hypokaliämie, Hypomagnesiämie) erhöht oder ihre antiarrhythmische Wirkung verringert werden. Das Kalium im Serum ist vorab zu überwachen und klinische, elektrolytische und elektrokardiographische Kontrollen sind durchzuführen.
<i>Digitalis</i>	Eine Hypokaliämie begünstigt die toxischen Effekte von Digitalis. Eine Hypokaliämie muss vor Behandlungsbeginn korrigiert werden, und eine klinische Überwachung der Elektrolyte und des Elektrokardiogramms werden empfohlen.
<i>Kaliumsparende Diuretika (allein oder kombiniert)</i>	Die für manche Patienten sinnvolle Kombination schließt das Auftreten einer Hypokaliämie oder insbesondere bei Niereninsuffizienz und Diabetes, Hyperkaliämie, nicht aus.

	Das Serum im Kalium ist zu überwachen und ein Elektrokardiogramm durchzuführen, die Behandlung ist gegebenenfalls zu überprüfen.
<i>Arzneimittel die zur Erhöhung der Kalziumsalze und Plasmakalzium führen können</i>	Bei gleichzeitiger Anwendung von Hydrochlorothiazid ist mit einem Anstieg der Serumkalziumkonzentration durch eine reduzierte Kalziumausscheidung über den Harn, zu rechnen. Daher ist eine genaue Überwachung des Serumkalziums erforderlich.
<i>Arzneimittel, die orthostatische Hypotonie verursachen</i>	Antihypertensiva können eine orthostatische Hypotonie verursachen. Dies ist der Fall bei Nitraten, Inhibitoren der Phosphodiesterase Typ 5, Alpha-Blockern, auch solchen, die für den urologischen Gebrauch bestimmt sind (Alfuzosin, Doxazosin, Prazosin, Silodosin, Tamsulosin und Terazosin), bei tricyclischen Antidepressiva und neuroleptischen Phenothiazinen, Dopamin-Agonisten, Levodopa, Baclofen, Amifostin.
<i>Carbamazepin</i>	Risiko für eine symptomatische Hyponatriämie aufgrund der verstärkenden Wirkung von Hydrochlorothiazid. Klinisches und biologisches Monitoring.
<i>Gallensäure-Maskierungsmittel (Chelatharze), (z.B. Cholestyramin)</i>	Gallensäure-Maskierungsmittel binden Thiaziddiuretika im Darm und beeinträchtigen die gastrointestinale Resorption um 43-85%. Die Verabreichung von Thiazid 4 Stunden nach einem Gallensäuremaskierungsmittel reduzierte die Absorption von Hydrochlorothiazid um 30 bis 35%. Geben Sie Thiazid 2 bis 4 Stunden vor oder 6 Stunden nach dem Gallenmaskierungsmittel. Pflegen Sie eine konsistente Reihenfolge der Verabreichung. Überwachen Sie den Blutdruck und erhöhen Sie gegebenenfalls die Thiaziddosis.
<i>Jodhaltige Kontrastmittel</i>	Im Falle einer Dehydrierung, die durch Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, induziert wird, besteht ein erhöhtes Risiko für eine akute Nierenfunktionsstörung, wenn hohe Dosen von jodhaltigen Kontrastmitteln verwendet werden. Dehydrierung ist vor Verabreichung des jodierten Produkts auszugleichen.
<i>Ciclosporin</i>	Risiko für eine Erhöhung der Kreatininämie ohne Veränderung der Blutkonzentrationen von Ciclosporin, auch ohne Natriummangel. Durch die gleichzeitige Anwendung von

	Ciclosporin kann das Risiko für eine Hyperurikämie erhöht sein, und Gicht kann auftreten.
<i>Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer</i>	<p>Risiko für eine plötzliche arterielle Hypotonie und/oder für ein akutes Nierenversagen bei Behandlungsbeginn oder Dosissteigerung eines ACE-Hemmers oder eines Angiotensin-II-Antagonisten im Falle von bereits bestehender Dehydratation oder Natriummangel. Bei arterieller Hypertonie, wenn vorhergehende Diuretika-Behandlung zu Dehydratation und Natriummangel geführt hat, ist es notwendig:</p> <ul style="list-style-type: none"> - entweder die Diuretika vor Beginn der Angiotensin-II-Antagonisten- oder ACE-Behandlung abzusetzen, und bei Bedarf zu einem späteren Zeitpunkt die Behandlung mit einem hypokalämischen Diuretikum wiederaufzunehmen - oder die Anfangsdosierung des Angiotensin-II-Antagonisten oder ACE zu reduzieren und schrittweise wieder zu erhöhen. <p>Bei kongestiver Herzinsuffizienz, die mit Diuretika behandelt wird, ist mit einer sehr niedrigen Dosis von Angiotensin-II-Antagonisten oder ACE zu beginnen, mit einer möglichen Dosisreduktion des hypokalämischen Diuretikums. In allen Fällen wird in den ersten Wochen einer Behandlung mit ACE oder Angiotensin-II-Antagonisten, eine Überwachung der Nierenfunktion (Serumkreatinin) empfohlen.</p>

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

Doppelte Blockade des RAAS mit ARBs, ACE-Hemmern 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 Ereignissen wie Hypotonie, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einher geht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Anwendung von Ramipril/Amlodipin/HCT ist während des ersten Schwangerschaftstrimesters nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4) und ist kontraindiziert im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

In Bezug auf Ramipril

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

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit ACE-Hemmern/ Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (AIIRA) während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters fetotoxisch wirkt (Nierenfunktionsstörung, Oligohydramnion, Verlangsamung der Schädelossifikation) und beim Neugeborenen toxische Wirkungen (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) hat (siehe Abschnitt 5.3). Im Falle einer Exposition mit ACE-Hemmern ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen. Säuglinge, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, sind wiederholt auf Hypotonie, Oligurie und Hyperkaliämie zu untersuchen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

In Bezug auf Amlodipin

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

In Bezug auf Hydrochlorothiazid

Es liegen nur begrenzt Daten zur Anwendung von Hydrochlorothiazid während der Schwangerschaft, insbesondere während des ersten Trimesters, vor. Daten aus Tierstudien sind unzureichend.

Hydrochlorothiazid passiert die Plazentaschranke. Hydrochlorothiazid kann bei längerer Exposition während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters eine foeto-plazentare Ischämie und das Risiko für eine Wachstumsverzögerung, Ikterus oder Störung des Elektrolythaushalts verursachen. Darüber hinaus wurde bei kurzfristiger Exposition über seltene Fälle von Hypoglykämie und Thrombozytopenie bei Neugeborenen berichtet. Hydrochlorothiazid kann das Plasmavolumen sowie den uteroplazentaren Blutfluss reduzieren.

Auf Grund des Risikos eines verringerten Plasmavolumens und einer plazentaren Hypoperfusion, ohne den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen, soll Hydrochlorothiazid bei Schwangerschaftsödemen, Schwangerschaftshypertonie oder einer Präeklampsie nicht zur Anwendung kommen.

Bei essentieller Hypertonie schwangerer Frauen ist Hydrochlorothiazid nur in den seltenen Fällen, in denen keine andere Behandlung möglich ist, anzuwenden.

Ramipril/Amlodipin/HCT

Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Ramipril/Amlodipin/HCT bei schwangeren Frauen vor. Auf der Grundlage der vorhandenen Daten für die Komponenten wird die Verwendung von Ramipril/Amlodipin/HCT im ersten Trimester nicht empfohlen und im zweiten und dritten Trimester der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Stillzeit

Ramipril/Amlodipin/HCT Genericon wird während der Stillzeit nicht empfohlen und alternative Behandlungen mit einem etablierten Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Stillzeit sind zu bevorzugen, vor allem beim Stillen eines Neugeborenen oder eines Frühgeborenen.

Ramipril und Hydrochlorothiazid werden in einem solchen Ausmaß in die Muttermilch ausgeschieden, dass Auswirkungen auf das saugende Kind wahrscheinlich sind, wenn den stillenden Frauen therapeutische Dosen von Ramipril und Hydrochlorothiazid verabreicht werden. Es liegen keine ausreichenden Informationen zur Anwendung von Ramipril während der Stillzeit vor. Alternative

Behandlungen mit besser etablierten Sicherheitsprofilen während der Stillzeit sind vorzuziehen, insbesondere während der Stillzeit eines Neugeborenen oder Frühgeborenen. Die Anwendung von Thiaziden während der Stillzeit von stillenden Müttern wurde mit einer Abnahme oder sogar Unterdrückung der Laktation in Verbindung gebracht. Überempfindlichkeit gegen Sulfonamid-basierte Wirkstoffe, Hypokaliämie und nuklearer Ikterus können auftreten. Aufgrund des potenziellen Risikos schwerwiegender Reaktionen bei Säuglingen aus beiden Wirkstoffen ist zu entscheiden, ob die Stillzeit abgebrochen oder die Therapie abgebrochen werden muss, wobei die Bedeutung dieser Therapie für die Mutter zu berücksichtigen ist.

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 weiterzustillen/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

In Bezug auf Amlodipin

Bei einigen Patienten, die mit Kalziumkanalblockern behandelt wurden, wurde über reversible biochemische Veränderungen im Kopf von Spermatozoen berichtet. Klinische Daten sind hinsichtlich des potenziellen Effekts von Amlodipin auf die Fertilität unzureichend. In einer Rattenstudie wurden negative Auswirkungen auf die männliche Fertilität festgestellt (siehe Abschnitt 5.3).

In Bezug auf Hydrochlorothiazid

Es gibt keine Daten zur Wirkung von Hydrochlorothiazid auf die Fertilität beim Menschen. In Tierversuchen hat Hydrochlorothiazid keinen Einfluss auf die Fertilität oder die Empfängnis (siehe Abschnitt 5.3).

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

Einige Nebenwirkungen (z.B. Symptome eines niedrigen Blutdrucks wie Schwindel) können die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit des Patienten einschränken und stellen somit in Situationen, in denen diese Fähigkeiten von besonderer Bedeutung sind (z.B. Führen eines Fahrzeugs oder Bedienen von Maschinen), ein Risiko dar. Dies gilt insbesondere zu Beginn der Behandlung oder bei einem Wechsel des Präparats. Das Führen eines Fahrzeugs oder Bedienen von Maschinen ist mehrere Stunden nach der ersten Dosis und nach jeder Dosissteigerung nicht ratsam.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Ramipril

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

Amlodipin

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen während der Behandlung mit **Amlodipin** sind Schläfrigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Palpitationen, Hautrötung, Bauchschmerzen, Übelkeit, Knöchelschwellungen, Ödeme und Müdigkeit. Schwerwiegende Nebenwirkungen umfassen Leukopenie, Thrombozytopenie, Herzinfarkt, Vorhofflimmern, ventrikuläre Tachykardie, Vaskulitis, akute Pankreatitis, Hepatitis, Angioödem, Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis und Steven-Johnson-Syndrom.

Hydrochlorothiazid

Der Wirkstoff **Hydrochlorothiazid** kann zu einer Verschlechterung des Glukose-, Lipid- und

Harnsäuremetabolismus führen und hat negative Auswirkungen auf das Plasmakalium. Schwere Nebenwirkungen sind Thrombozytopenie, Leukopenie, Knochenmarksdepression, Arrhythmien, Atemschwierigkeiten, Pankreatitis, schwere Hautreaktionen, akutes Nierenversagen, nicht-melanozytärer Hautkrebs.

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

Systemorganklasse	Häufigkeit	Ramipril	Amlodipin	Hydrochlorothiazid
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	gelegentlich	Eosinophilie		
	selten	Rückgang der Leukozytenzahl (einschließlich Neutropenie oder Agranulozytose) oder der Erythrozytenzahl, verringerte Hämoglobinwerte, Rückgang der Thrombozytenzahl		Thrombozytopenie (manchmal mit Purpura)
	sehr selten		Leukopenie, Thrombozytopenie	Knochenmarkdepression, Agranulozytose, hämolytische Anämie, Leukopenie
	nicht bekannt	Knochenmarksdepression, Panzytopenie, hämolytische Anämie		Aplastische Anämie
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	sehr selten		allergische Reaktionen	Überempfindlichkeitsreaktion, nekrotisierende Vaskulopathie
	nicht bekannt	anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen, Anstieg antinukleärer Antikörper		
<i>Endokrine Störungen</i>	nicht bekannt	Syndrom der inadäquaten antidiuretischen Hormonsekretion (SIADH)		
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	sehr häufig			Hypokaliämie, Hyperlipidämie
	häufig	Anstieg des Serumkaliums		Hyperurikämie, Hypomagnesiämie, Hyponatriämie

	gelegentlich	Anorexie, Appetitlosigkeit		
	selten			Hyperkalzämie, Hyperglykämie, Glykosurie, Verschlechterung des metabolischen Diabetes
	sehr selten		Hyperglykämie	hypochlorämische Alkalose
	nicht bekannt	Abfall des Serumnatriums		
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	gelegentlich	depressive Verstimmungen, Angst, Nervosität, Unruhe, Schlafstörungen einschließlich Somnolenz	Stimmungsschwankungen (einschließlich Angstgefühl), Schlaflosigkeit, Depression	
	selten	Verwirrtheit	Verwirrtheit	Schlafstörungen, Depressionen
	nicht bekannt	Aufmerksamkeits- störungen		
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	häufig	Kopfschmerzen, Schwindel	Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Schwindel, (vor allem bei Behandlungsbeginn)	
	gelegentlich	Vertigo, Parästhesien, Verlust des Geschmackssinns, Geschmacksstörungen	Tremor, Geschmacksveränderungen, Synkope, Hypästhesie, Parästhesie	
	selten	Tremor, Gleichgewichtsstörungen		Kopfschmerzen, Schwindel, Parästhesien
	sehr selten		Hypertonus, periphere Neuropathie	
	nicht bekannt	zerebrale Ischämie einschließlich ischämischer Schlaganfall und transitorischer ischämischer Attacken, Beeinträchtigung der psychomotorischen Fähigkeiten, Gefühl des Brennens, Geruchsstörungen	Extrapyramidale Erkrankung	
<i>Augenerkrankungen</i>	häufig		Sehstörungen (Diplopie)	
	gelegentlich	Sehstörungen einschließlich		

		verschwommenes Sehen		
	selten	Konjunktivitis		Sehstörungen
	Nicht bekannt			Akute Myopie, akutes Engwinkelglaukom, Aderhauterguss
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>	gelegentlich		Tinnitus	
	selten	Hörstörungen, Tinnitus		
<i>Herzerkrankungen</i>	häufig		Palpitationen	
	gelegentlich	Myokardischämie einschließlich Angina pectoris oder Myokardinfarkt, Tachykardie, Arrhythmie, Palpitationen, periphere Ödeme	Arrhythmie (einschließlich Bradykardie, ventrikuläre Tachykardie und Vorhofflimmern)	
	selten			Arrhythmien
	sehr selten		Myokardinfarkt	
<i>Gefäßerkrankungen</i>	häufig	Hypotonie, orthostatischer Blutdruckabfall, Synkope	Hautrötung	Orthostatische Hypotonie
	gelegentlich	Hautrötung mit Wärmegefühl	Hypotonie	Vaskulitis, Hautvaskulitis
	selten	Gefäßstenose, Hypoperfusion, Vaskulitis		
	sehr selten		Vaskulitis	
	nicht bekannt	Raynaud-Syndrom		
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	häufig	trockener Reizhusten, Bronchitis, Sinusitis, Dyspnoe	Dyspnoe	
	gelegentlich	Bronchospasmus einschließlich Verschlechterung eines Asthma bronchiale, Schwellungen der Nasenschleimhaut	Husten, Rhinitis	
	sehr selten			Atemnot (einschließlich Pneumonitis und Lungenödem), akutes Atemnotsyndrom (ARDS) (siehe Abschnitt 4.4)
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	häufig	Entzündungen des Magen-Darm-Traktes, Verdauungsstörungen,	Übelkeit, Bauchschmerzen, Dyspepsie, veränderte Stuhlgewohnheiten	Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Krampf, Appetitverlust

		Bauchschmerzen, Dyspepsie, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen	n (einschließlich Diarrhoe und Obstipation),	
	gelegentlich	Pankreatitis (mit ACE-Hemmern in Ausnahmefällen mit Todesfolge), Anstieg der Pankreasenzyme, Angioödeme des Dünndarms, Schmerzen im Oberbauch einschließlich Gastritis, Obstipation, Mundtrockenheit	Erbrechen, Mundtrockenheit	
	selten	Glossitis		Bauchschmerzen, Verstopfung
	sehr selten		Pankreatitis, Gastritis, Gingivahyperplasie	Pancreatitis
	nicht bekannt	Stomatitis aphtosa		
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	gelegentlich	Erhöhung von Leberenzymen und/oder konjugiertem Bilirubin		
	selten	cholestatiche Gelbsucht, Leberzellschäden		Intrahepatische Cholestase, Gelbsucht
	sehr selten		Gelbsucht, Hepatitis, Anstieg hepatischer Enzyme*	
	nicht bekannt	akutes Leberversagen, cholestatiche oder zytolytische Hepatitis (in Ausnahmefällen mit Todesfolge)		
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>	häufig	Exanthem, insbesondere makulopapulös		Urtikaria und andere Formen von Hautausschlag
	gelegentlich	Angioödeme, in Ausnahmefällen kann die Atemwegsobstruktion aufgrund der Angioödeme tödlich sein; Pruritus; Hyperhidrose	Alopezie, Purpura, Hautverfärbung, vermehrtes Schwitzen, Pruritus, Ausschlag, Exanthem, Urtikaria	

	selten	exfoliative Dermatitis, Urtikaria, Onycholyse		Fotoempfindlichkeitsreaktion
	sehr selten	Photosensibilität	Angioödem, Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, Quincke-Ödem, Photosensitivität	Art der Lupus erythematodes-Reaktion, Reaktivierung des Lupus erythematodes, nekrotisierende und toxische epidermale Nekrolyse
	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	Erythema multiforme
<i>Neoplasmen gutartig, bösartig und nicht näher bezeichnet (einschließlich Zysten und Polypen)</i>	Nicht bekannt			Nicht-Melanom-Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom) **
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	häufig	Muskelkrämpfe, Myalgie	Schwellung der Knöchel, Muskelkrämpfe	
	gelegentlich	Arthralgien	Arthralgien, Myalgien, Rückenschmerzen	
	nicht bekannt			Muskelkrämpfe
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>	gelegentlich	Nierenfunktionsstörungen, einschließlich akutes Nierenversagen, gesteigerte Diurese, Verschlechterung einer vorbestehenden Proteinurie, Anstieg von Serumharnstoff, Anstieg von Serumkreatinin	Miktionsstörungen, Nykturie, erhöhte Miktionsfrequenz	Interstitielle Nephritis, akutes Nierenversagen
	nicht bekannt			Nierenfunktionsstörung

<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>	häufig			Impotenz
	gelegentlich	Vorübergehende erektile Impotenz, verminderte Libido	Impotenz, Gynäkomastie	
	nicht bekannt	Gynäkomastie		
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	sehr häufig		Ödeme	
	häufig	Brustschmerzen, Müdigkeit	Asthenie, Müdigkeit	
	gelegentlich	Pyrexie	Brustschmerzen, Schmerzen, Unwohlsein	
	selten	Asthenie		
	Nicht bekannt			Asthenie, Fieber
<i>Untersuchungen</i>	gelegentlich		Gewichtszunahme , Gewichtsabnahme	

* Meistens im Zusammenhang mit Cholestase

** Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen Hydrochlorothiazid und NMSC festgestellt (siehe auch Abschnitt 4.4 und 5.1).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

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

4.9 Überdosierung

In Bezug auf Ramipril

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

In Bezug auf Amlodipin

Es gibt nur begrenzte Erfahrungen mit beabsichtigten Überdosierungen bei Menschen. Die vorliegenden Daten lassen vermuten, dass eine markante Überdosierung zu ausgeprägter peripherer Vasodilatation und möglicherweise Reflextachykardie führen kann. Ausgeprägte und möglicherweise anhaltende systemische Hypotonie bis hin zu und einschließlich einer tödlichen Schockreaktion wurden 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.

In Bezug auf Hydrochlorothiazid

Bei prädisponierten Patienten (z.B. bei Prostatahyperplasie) kann eine Hydrochlorothiazid-Überdosis eine akute Harnretention induzieren.

Eine Überdosierung mit Hydrochlorothiazid ist mit einem Elektrolytmangel (Hypokaliämie, Hypochlorämie, Hyponatriämie) und Dehydratisierung infolge übermäßiger Diurese verbunden. Die häufigsten Anzeichen und Symptome einer Überdosierung sind Übelkeit und Benommenheit. Hypokaliämie kann zu Muskelkrämpfen führen und/oder Herzrhythmusstörungen verstärken, die mit der gleichzeitigen Anwendung von Digitalis-Glykosiden oder bestimmten Antiarrhythmika einhergehen.

Behandlung

Im Falle einer Überdosierung von Ramipril/Amlodipin/HCT Genericon ist die Behandlung symptomatisch und unterstützend.

Die Art der Behandlung richtet sich nach dem Zeitpunkt der Einnahme und dem Schweregrad der Symptome. Eine Magenspülung kann in bestimmten Fällen sinnvoll sein.

Eine primäre Entgiftung beispielsweise durch Verabreichung von Adsorbentien kann in Betracht gezogen werden. Bei gesunden Probanden hat sich gezeigt, dass durch die Gabe von Aktivkohle bis zu zwei Stunden nach der Einnahme von 10 mg Amlodipin die Resorption von Amlodipin verringert wird.

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.

Im Falle einer Hypotonie muss die Verabreichung von α 1 -adrenergen Agonisten (z.B. Noradrenalin, Dopamin) oder Angiotensin II (Angiotensinamid) zusätzlich zu Volumen- und Salzersubstitution in Betracht gezogen werden.

Ein Vasokonstriktor kann bei der Wiederherstellung des Gefäßtonus und des Blutdrucks hilfreich sein, vorausgesetzt, es gibt keine Kontraindikation für die Anwendung. Intravenöses Kalziumgluconat kann bei der Umkehrung der Auswirkungen der Kalziumkanalblockade von Vorteil sein.

Bei dem Versuch, Ramipril oder Ramiprilat, dem aktiven Metaboliten von Ramipril, zu eliminieren, liegen begrenzte/keine Erfahrungen zur Wirksamkeit der erzwungenen Diurese oder zur Veränderung des pH-Werts im Urin vor. Ramiprilat wird nur in geringem Ausmaß durch Hämodialyse entfernt.

Wenn dennoch eine Dialyse oder Hämofiltration in Betracht gezogen wird, ist das Risiko anaphylaktischer Reaktionen mit High-Flux-Membranen zu berücksichtigen.

Da Amlodipin in großem Umfang an Plasmaproteine gebunden wird, ist eine Dialyse nicht Erfolg versprechend. Die Entfernung von Thiaziddiuretika durch Dialyse ist ebenfalls vernachlässigbar.

Die Korrektur der Hyponatriämie zur Wiederherstellung des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes, hat schrittweise zu erfolgen. Eine aktive Herz-Kreislauf-Unterstützung, einschließlich häufiger Überwachung der Herz- und Atmungsfunktion, Erhöhung der Extremitäten und Beachtung des zirkulierenden Flüssigkeitsvolumens und der Urinausgabe, wird empfohlen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: ACE-Hemmer, andere Kombinationen
ATC-Code: C09BX03

Wirkmechanismus von Ramipril

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 Gruppe 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.

Herzinsuffizienz

Das Arzneimittel hat eine positive Wirkung auf die kardiale Hämodynamik (Abnahme des links- und rechtsventrikulären Füllungsdrucks, Verringerung des Gesamtwiderstands peripherer Gefäße, Zunahme des Herzminutenvolumens und Verbesserung des Herzindexes). Es verminderte auch die neuroendokrine Aktivierung.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Ramipril

Zwei große randomisierte, kontrollierte Studien (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] und VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) haben die Anwendung der Kombination eines ACE-Inhibitors mit Angiotensin II Rezeptorblocker untersucht.

ONTARGET war eine Studie, die an Patienten mit kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Erkrankungen oder Typ-2-Diabetes mellitus in der Vorgeschichte durchgeführt wurde. VA NEPHRON-D war eine Studie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und diabetischer Nephropathie. Diese Studien haben keinen signifikanten positiven Effekt auf die renalen und/oder kardiovaskulären Ergebnisse und die Mortalität gezeigt, während im Vergleich zur Monotherapie ein erhöhtes Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie beobachtet wurde. Aufgrund ihrer ähnlichen pharmakodynamischen Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch für andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorblocker relevant.

ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorblocker sind daher bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig einzusetzen.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) war eine Studie, mit der der Nutzen der Zugabe von Aliskiren zu einer Standardtherapie eines ACE-Inhibitors oder eines Angiotensin-II-Rezeptorblockers bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und chronischer Nierenerkrankung, Herz-Kreislauf-Erkrankung, oder beidem getestet wurde. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos für nachteilige Ergebnisse vorzeitig abgebrochen.

Kardiovaskulärer Tod und Schlaganfall waren in der Aliskiren-Gruppe sowohl zahlenmäßig häufiger als in der Placebo-Gruppe, und unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie und Nierenfunktionsstörung) wurden in der Aliskiren-Gruppe häufiger als in der Placebo-Gruppe berichtet.

Wirkmechanismus von Amlodipin

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.

Der Mechanismus der blutdrucksenkenden Wirkung von Amlodipin beruht auf einer direkten relaxierenden Wirkung auf die glatte Gefäßmuskulatur. Die genaue Wirkungsweise, durch die Amlodipin gegen Angina 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) Wahrscheinlich bewirkt Amlodipin eine Dilatation von koronaren Arterien und Arteriolen, sowohl in normalen als auch in ischämischen Bereichen. Durch diese Dilatation wird die myokardiale Sauerstoffversorgung bei Patienten mit Spasmen der Koronararterien (Prinzmetal- oder vasospastische Angina) verstärkt.

Bei Hypertonikern führt eine 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.

Bei Patienten mit Angina pectoris bewirkt die einmal tägliche Gabe von Amlodipin eine Erhöhung der Belastbarkeit, eine Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten der Beschwerden sowie bis zur ST-Strecken-Senkung um 1 mm und eine Senkung der Anfallshäufigkeit und des Nitratbedarfs. 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.

Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid ist ein Benzothiadiazin-Diuretikum. Thiazid-Diuretika wirken in erster Linie auf den distalen Nierentubulus, wo es die Reabsorption von Natrium und Chlorid im distalen Tubulus hemmt und führt zur Ausscheidung von etwa 15 % des glomerulären filtrierten Natriums und in ähnlicher Weise des Chlorids (durch Hemmung des Co-Transporters NaCl). Die erhöhte renale Ausscheidung dieser Ionen geht einher mit einer erhöhten Urinausgabe (aufgrund osmotischer Bindung von Wasser).

Dadurch, dass vermehrt Na^+ und Wasser in die kortikalen Sammelrohre gelangen und/oder das Filtratvolumen erhöht wird, verstärkt sich die Sekretion und die Exkretion von K^+ und H^+ . Hemmung der NaCl-Reabsorption resultiert in einer indirekten Stimulation der Ca^{2+} -Reabsorption. Der diuretische und natriuretische Effekt tritt 1-2 h nach oraler Verabreichung ein, erreicht nach 4-6 h sein Maximum und kann 10-12 h lang andauern. Während einer Langzeittherapie mit Hydrochlorothiazid ist die renale Kalziumausscheidung reduziert. Dieser Mechanismus kann zu einer Hyperkalzämie führen.

Die Ausscheidung von Kalium und Magnesium ist erhöht, die Ausscheidung von Harnsäure ist vermindert. Hohe Dosen von Hydrochlorothiazid können aufgrund der Hemmung der Carboanhydratase die Ausscheidung von Bicarbonat erhöhen, was zu einem alkalischen pH-Wert des Urins führt. Azidose oder Alkalose haben keine signifikanten Auswirkungen auf die saluretischen und diuretischen Wirkungen von Hydrochlorothiazid. Die glomeruläre Filtrationsrate wird zu Beginn der Therapie minimal verringert.

Mögliche Mechanismen der antihypertensiven Wirkung von Hydrochlorothiazid könnten sein: das modifizierte Natriumgleichgewicht, die Verringerung des extrazellulären Wassers und des Plasmavolumens, eine Änderung des Nierengefäßwiderstands sowie eine verringerte Reaktion auf Noradrenalin und Angiotensin II. Eine Verringerung des peripheren Blutgefäßwiderstands ist auch möglich, wahrscheinlich aufgrund einer Verringerung der Natriumkonzentration in den Blutgefäßwänden, was zu einer verringerten Empfindlichkeit der Blutgefäßwände gegenüber Noradrenalin führt. Anfänglich führt die durch Thiazide bewirkte Diurese zu einer Abnahme des Plasmavolumens, des Herzminutenvolumens und des systemischen Blutdrucks. Möglicherweise wird

das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System aktiviert. Die Beibehaltung des blutdrucksenkenden Effektes bei kontinuierlicher Verabreichung ist wahrscheinlich auf die Senkung des peripheren Widerstands zurückzuführen; das Herzminutenvolumen erhöht sich wieder auf den Wert vor der Behandlung, das Plasmavolumen bleibt etwas erniedrigt und die Plasmareninaktivität kann erhöht sein.

Pharmakodynamische Wirkungen

Bei Hydrochlorothiazid tritt der Beginn der Diurese innerhalb von 2 Stunden ein, der Spitzenwert tritt nach etwa 4 Stunden auf, während die Wirkung etwa 6 bis 12 Stunden anhält.

Der Beginn der antihypertensiven Wirkung tritt nach 3 bis 4 Tagen ein und kann bis zu einer Woche nach Unterbrechung der Therapie anhalten. Während der chronischen Verabreichung ist die antihypertensive Wirkung von Hydrochlorothiazid bei den meisten Patienten dosisabhängig, bei Dosen von 12,5 mg / Tag bis 50-75 mg / Tag.

Der blutdrucksenkende Effekt wird begleitet von leichten Erhöhungen der Filtrationsfraktion, dem Gefäßwiderstand der Nieren und der Aktivität des Plasmarins.

Bei Überschreiten einer bestimmten Dosierung bleibt die therapeutische Wirkung der Thiaziddiuretika unverändert, während die Nebenwirkungen weiter zunehmen: Im Falle der Unwirksamkeit ist es nicht sinnvoll und oft schlecht verträglich, die Dosierung über die empfohlene Dosierung hinaus zu erhöhen. (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit nephrogenem Diabetes insipidus verringert Hydrochlorothiazid die Harnausscheidung und erhöht die Osmolalität des Harns.

Hydrochlorothiazid ist bei Patienten mit chronischer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <30 ml/min und/oder Serumkreatinin von mehr als 1,8 mg/100 ml) nicht wirksam.

Nicht-melanozytärer Hautkrebs

Basierend auf verfügbaren Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCT und NMSC beobachtet. Eine Studie umfasste 71 533 Fälle von BCC und 8 629 Fälle von SCC, die mit 1 430 833 bzw. 172 462 Bevölkerungskontrollen übereinstimmten. Ein hoher HCT-Einsatz (≥ 50.000 mg kumulativ) war mit einem bereinigten OR von 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) für BCC und 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) für SCC verbunden. Sowohl für BCC als auch für SCC wurde eine klare kumulative Dosis-Antwort-Beziehung beobachtet. Eine andere Studie zeigte einen möglichen Zusammenhang zwischen Lippenkrebs (SCC) und HCT-Exposition: 633 Fälle von Lippenkrebs wurden mit 63 067 Kontrollen verglichen, wobei eine Risiko-Set-Sampling-Strategie verwendet wurde. Eine kumulative Dosis-Antwort-Beziehung wurde gezeigt, wobei ein angepasstes OR 2,1 (95% -KI: 1,7–2,6) für hohe Beanspruchung (~ 25 000 mg) auf OR 3,9 (3,0–4,9) und für das höchste auf OR 7,7 (5,7–10,5) kumulative Dosis (~ 100 000 mg) stieg (siehe auch Abschnitt 4.4).

Pädiatrische Bevölkerung (ab 6 Jahre)

Die Europäische Arzneimittelagentur hat für Ramipril/Amlodipin/HCT eine Freistellung zur Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von Bluthochdruck gewährt, da das spezifische Arzneimittel keinen signifikanten therapeutischen Nutzen gegenüber den bestehenden pädiatrischen Behandlungen darstellt. (Informationen zur pädiatrischen Anwendung finden Sie in Abschnitt 4.2).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ramipril

Resorption

Ramipril wird nach oraler Anwendung schnell aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert: Maximale Plasmakonzentrationen von Ramipril werden innerhalb von 1 Stunde erzielt. Basierend auf der Recovery im Urin beträgt die Resorption mindestens 56 % und wird durch die Gegenwart von Nahrungsmitteln im Magen-Darm-Trakt nicht wesentlich beeinflusst. Die Bioverfügbarkeit des aktiven Metaboliten Ramiprilat beträgt nach oraler Gabe von 2,5 mg und 5 mg Ramipril 45 %.

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

Verteilung

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

Biotransformation

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

Elimination

Die Ausscheidung der Metaboliten erfolgt größtenteils renal.

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

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

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.2)

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

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2)

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

Stillzeit

Nach oraler Verabreichung einer Einzeldosis Ramipril (10 mg) wurden in der Muttermilch weder Ramipril noch dessen Metabolit nachgewiesen. Die Wirkung von wiederholten Dosen ist jedoch nicht bekannt.

Amlodipin

Resorption, Verteilung, Plasmaeiweißbindung

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

Die Bioverfügbarkeit von Amlodipin ist unabhängig von der Nahrungsaufnahme.

Biotransformation/Elimination

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

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. 40-60 % erhöhten AUC führt.

Anwendung bei älteren Patienten

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

einer Erhöhung von AUC und der Eliminationshalbwertszeit führt. Die Erhöhung der AUC und der Eliminationshalbwertszeit bei Patienten mit Herzinsuffizienz entsprach den Erwartungen in Bezug auf die untersuchte Altersgruppe.

Hydrochlorothiazid

Absorption

Nach einer oralen Dosis von Hydrochlorothiazid erfolgt eine schnelle Resorption (T_{\max} etwa 2 Stunden). Die Zunahme der mittleren AUC ist im therapeutischen Bereich linear und dosisproportional.

Die Wirkung von Nahrungsmitteln auf die Resorption von Hydrochlorothiazid hat nur geringe klinische Auswirkungen. Nach oraler Verabreichung beträgt die absolute Bioverfügbarkeit von Hydrochlorothiazid 70%.

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz ist die Resorption von Hydrochlorothiazid beeinträchtigt. Die kontinuierliche Verabreichung verändert den Metabolismus von Hydrochlorothiazid nicht. Nach 3-monatiger Behandlung mit einer Tagesdosis von 50 mg Hydrochlorothiazid sind Resorption, Ausscheidung oder Ausscheidung ähnlich wie bei einer Kurzzeitbehandlung.

Verteilung

Hydrochlorothiazid reichert sich in Erythrozyten an und erreicht seine maximale Konzentration 4 Stunden nach der oralen Verabreichung. Nach 10 Stunden ist die Konzentration in Erythrozyten ungefähr dreimal so hoch wie im Plasma. Es wurde über eine Plasmaproteinbindung von etwa 40-70% berichtet und ein scheinbares Verteilungsvolumen auf 4-8 l/kg geschätzt.

Die Halbwertszeit ist von Patient zu Patient sehr unterschiedlich: Sie liegt zwischen 6 und 25 Stunden.

Stoffwechsel

Hydrochlorothiazid durchläuft einen vernachlässigbaren hepatischen Metabolismus und es wurde nicht gezeigt, dass es CYP450-Isoenzyme induziert oder hemmt.

Ausscheidung

Hydrochlorothiazid wird hauptsächlich unverändert mit einer Halbwertszeit von etwa 6 bis 15 h in der terminalen Eliminierungsphase aus dem Plasma eliminiert. Innerhalb von 72 Stunden werden 60 bis 80% einer oralen Einzeldosis im Urin ausgeschieden, 95% unverändert und 4% als Hydrolysat 2-Amino-4-chlor-m-benzoldisulfonamid (ABCS). Bis zu 24% der oralen Dosis werden im Stuhl zurückgewonnen und eine vernachlässigbare Menge wird in die Galle ausgeschieden.

Bei Nieren- und Herzinsuffizienz ist die renale Clearance von Hydrochlorothiazid reduziert und die Halbwertszeit wird erhöht. Dies gilt auch für ältere Menschen, wobei die maximale Plasmakonzentration weiter erhöht wird.

Leberinsuffizienz

Bei Leberzirrhose wurden keine relevanten Änderungen der Pharmakokinetik von Hydrochlorothiazid festgestellt.

Hydrochlorothiazid soll nicht bei Leberkoma oder Präkoma verabreicht werden. Es soll bei Patienten mit einer progressiven Lebererkrankung nur mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Bezug auf Ramipril

Reproduktionstoxizität

Studien zur Reproduktionstoxikologie bei Ratten, Kaninchen und Affen zeigten keine teratogenen Eigenschaften.

Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit

Die Fertilität war weder bei männlichen noch bei weiblichen Ratten beeinträchtigt.

Die Verabreichung von Ramipril an weibliche Ratten während der fötalen Phase und der Laktation erzeugte bei den Nachkommen bei einer Tagesdosis von 50 mg/kg Körpergewicht oder mehr

irreversible Nierenschäden (Dilatation des Nierenbeckens).

Irreversible Nierenschäden wurden auch bei sehr jungen Ratten beobachtet, die eine einzelne Dosis Ramipril erhielten.

In Bezug auf 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 50-fachen Dosierung der maximal für Menschen empfohlenen Dosis verabreicht (basierend auf mg/kg).

Beeinträchtigung der Fertilität

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

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

* basierend auf einen 50 kg schweren Patienten

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hartkapselfüllung

mikrokristalline Cellulose
wasserfreies Calciumhydrogenphosphat
pregelatinierte Maisstärke
Natriumstärkeglycolat (Typ A)
Natriumstearylfumarat

Hartkapselhülle (5 mg/5 mg/25 mg)

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

Hartkapselhülle (10 mg/5 mg/25 mg)

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

Hartkapselhülle (10 mg/10 mg/25 mg)

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

Hartkapselhülle (5 mg/5 mg/12,5 mg)

Eisenoxid rot (E172)
Eisenoxid schwarz (E172)

Titandioxid (E171)
Gelatine

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 mg/5 mg/ 25 mg: 30 Monate

10 mg/ 10 mg/ 25 mg, 10 mg/ 5 mg/ 25 mg, 5 mg/ 5 mg/ 12,5 mg: 36 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungsgrößen: 10, 28, 30, 60, 100 Hartkapseln

PA-Aluminium-PVC (Laminat) und Aluminium Blisterpackungen in Kartonschachtel.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H.

A-8054 Graz

E-Mail: genericon@genericon.at

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Ramipril/Amlodipin/HCT Genericon 5 mg/5 mg/ 12,5 mg Hartkapseln: 138772

Ramipril/Amlodipin/HCT Genericon 5 mg/5 mg/ 25 mg Hartkapseln: 138770

Ramipril/Amlodipin/HCT Genericon 10 mg/5 mg/ 25 mg Hartkapseln: 138774

Ramipril/Amlodipin/HCT Genericon 10 mg/10 mg/ 25 mg Hartkapseln: 138773

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 08.03.2019

Verlängerung der Zulassung: 18.01.2024

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2023

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT
Rezept- und apothekenpflichtig.