

RamiDipin® 5 mg/5 mg;- 5 mg/10 mg; - 10 mg/5 mg;- 10 mg/10 mg Hartkapseln

<p>1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS</p> <p>RamiDipin® 5 mg/5 mg Hartkapseln RamiDipin® 5 mg/10 mg Hartkapseln RamiDipin® 10 mg/5 mg Hartkapseln RamiDipin® 10 mg/10 mg Hartkapseln</p> <p>2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG</p> <p><u>5 mg/5 mg Hartkapseln:</u> Jede Hartkapsel enthält 5 mg Ramipril und 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat).</p> <p><u>5 mg/10 mg Hartkapseln:</u> Jede Hartkapsel enthält 5 mg Ramipril und 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat).</p> <p><u>10 mg/5 mg Hartkapseln:</u> Jede Hartkapsel enthält 10 mg Ramipril und 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat).</p> <p><u>10 mg/10 mg Hartkapseln:</u> Jede Hartkapsel enthält 10 mg Ramipril und 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat).</p> <p>Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.</p> <p>3. DARREICHUNGSFORM</p> <p>Hartkapsel</p> <p><u>5 mg/5 mg Hartkapseln:</u> Der Kapselboden hat eine orange braune Farbe mit der schwarzen Prägung 0505. Die Kapselkappe hat eine orange braune Farbe. Der Kapselinhalt ist ein weißes bis fast weißes Pulver mit möglichen Kristallen. Kapselgröße Nr. 2.</p> <p><u>5 mg/10 mg Hartkapseln:</u> Der Kapselboden hat eine weiße bis fast weiße Farbe mit der grauen bis schwarzen Prägung 0510. Die Kapselkappe hat eine bräunlich rote Farbe. Der Kapselinhalt ist ein weißes bis fast weißes Pulver mit möglichen Kristallen. Kapselgröße Nr. 0.</p> <p><u>10 mg/5 mg Hartkapseln:</u> Der Kapselboden hat eine weiße bis fast weiße Farbe mit der grauen bis schwarzen Prägung 1005. Die Kapselkappe hat eine orange braune Farbe. Der Kapselinhalt ist ein weißes bis fast weißes Pulver mit möglichen Kristallen. Kapselgröße Nr. 0.</p> <p><u>10 mg/10 mg Hartkapseln:</u> Der Kapselboden hat eine bräunlich rote Farbe mit der weißen Prägung 1010. Die Kapselkappe hat eine bräunlich rote Farbe. Der Kapselinhalt ist ein weißes bis fast weißes Pulver mit möglichen Kristallen. Kapselgröße Nr. 0.</p>	<p>4. KLINISCHE ANGABEN</p> <p>4.1 Anwendungsgebiete</p> <p>RamiDipin ist angezeigt als Substitutions-therapie zur Behandlung der Hypertonie bei Patienten, deren Blutdruck ausreichend durch die gleichzeitige Einnahme der Einzelpräparate in der gleichen Dosisstärke wie in der Kombination kontrolliert wird.</p> <p>4.2 Dosierung und Art der Anwendung</p> <p><u>Dosierung</u></p> <p>Die empfohlene Tagesdosis ist eine Hartkapsel der verordneten Stärke. Die Einnahme des Kombinationspräparats eignet sich nicht zur Initialtherapie.</p> <p>Vor Umstellung auf RamiDipin sollte der Blutdruck der Patienten durch stabile Dosen der gleichzeitig eingenommenen Einzelkomponenten kontrolliert sein. Die Dosis von RamiDipin sollte zum Zeitpunkt der Umstellung auf den Dosen der Einzelkomponenten des Kombinationspräparats basieren.</p> <p>Falls eine Dosisanpassung notwendig ist, sollte dies nur über eine individuelle Dosis-einstellung mit den Einzelkomponenten erfolgen.</p> <p><u>Besondere Patientengruppen</u></p> <p><u>Patienten unter Diuretika-Therapie</u> Bei Patienten, die mit Diuretika behandelt werden, ist Vorsicht geboten, da es bei diesen Patienten zu Flüssigkeits- und/oder Salz-mangel kommen kann. Nierenfunktion und Serumkaliumkonzentration sollten regelmäßig kontrolliert werden.</p> <p><u>Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion</u> Um die optimale Anfangs- und Erhaltungsdosis bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zu ermitteln, sollte eine individuelle Dosisanpassung durch getrenntes Einstellen der Ramipril- und Amlodipin-Komponente erfolgen.</p> <p>Während der Behandlung mit RamiDipin sollte eine regelmäßige Kontrolle der Nierenfunktion und der Serumkaliumkonzentration erfolgen. Falls sich die Nierenfunktion verschlechtert, ist die Behandlung mit RamiDipin abzubrechen und stattdessen sind die Einzelkomponenten in entsprechend angepasster Dosierung zu verabreichen.</p> <p>Die Tagesdosis von Ramipril sollte bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion</p>	<p>anhand der Kreatinin-Clearance bestimmt werden (siehe Abschnitt 5.2):</p> <ul style="list-style-type: none"> – bei einer Kreatinin-Clearance von ≥ 60 ml/min ist eine Anpassung der Anfangsdosis (2,5 mg/Tag) nicht erforderlich; die Tageshöchstdosis beträgt 10 mg; – bei einer Kreatinin-Clearance von 30-60 ml/min ist eine Anpassung der Anfangsdosis (2,5 mg/Tag) nicht erforderlich; die Tageshöchstdosis beträgt 5 mg; – bei einer Kreatinin-Clearance von 10-30 ml/min beträgt die Anfangsdosis 1,25 mg/Tag und die Tageshöchstdosis von Ramipril ist 5 mg; – bei hypertensiven Patienten unter Hämodialyse: Ramipril ist schwach dialysierbar; die Anfangsdosis beträgt 1,25 mg/Tag und die Tageshöchstdosis ist 5 mg; das Arzneimittel sollte wenige Stunden nach Abschluss der Hämodialyse verabreicht werden. <p>Es ist keine Dosisanpassung von Amlodipin bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion erforderlich. Amlodipin ist nicht dialysierbar. Bei dialysepflichtigen Patienten sollte Amlodipin nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p><u>Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion</u> Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion kann die Elimination von Amlodipin verlängert sein. Da es für diese Patientengruppe bisher keine spezielle Dosisempfehlungen für Amlodipin gibt, ist bei der Einnahme des Arzneimittels besondere Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4). Eine Behandlung mit Ramipril sollte bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nur unter strenger ärztlicher Aufsicht eingeleitet werden und die Tageshöchstdosis beträgt 2,5 mg Ramipril. Eine Dosierung von 2,5 mg Ramipril ist mit diesem Arzneimittel nicht möglich.</p> <p><u>Ältere Patienten</u> Bei älteren Patienten können die üblichen Dosierungen von Amlodipin verabreicht werden. Bei einer Dosissteigerung ist jedoch Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.2).</p> <p>Die Anfangsdosis von Ramipril sollte niedriger sein und die anschließende Dosis-einstellung sollte allmählich vorgenommen werden, da die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen höher ist. Eine Anwendung von RamiDipin bei sehr alten und gebrechlichen Patienten wird nicht empfohlen.</p> <p><u>Kinder und Jugendliche</u></p>
---	--	--

RamiDipin® 5 mg/5 mg;- 5 mg/10 mg; - 10 mg/5 mg;- 10 mg/10 mg Hartkapseln

<p>Die Anwendung von RamiDipin bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen, da keine ausreichenden Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit vorliegen.</p>	<p>4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p><u>In Bezug auf Ramipril:</u></p>	<p>Vor Beginn der Behandlung ist es generell empfehlenswert, eine Dehydratation, Hypovolämie oder einen Salz- oder Flüssigkeitsmangel auszugleichen (bei Patienten mit Herzinsuffizienz sind diese Maßnahmen jedoch sorgfältig gegenüber dem Risiko einer Volumenüberlastung abzuwägen).</p>
<p><u>Art der Anwendung</u></p> <p>Die Hartkapseln sollten einmal täglich zur selben Tageszeit zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Hartkapseln dürfen nicht zerkaut oder zerstoßen werden. Die Einnahme sollte nicht mit Grapefruitsaft erfolgen.</p>	<p><u>Besondere Patientengruppen</u></p> <p><u>Schwangerschaft</u></p> <p>Eine Behandlung mit ACE-Hemmern wie Ramipril oder Angiotensin-II-Antagonisten (AIIRAs) sollte nicht während der Schwangerschaft begonnen werden. Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere erfolgen, es sei denn, eine Fortführung der Behandlung mit ACE-Hemmern/AIIRAs ist zwingend erforderlich. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit ACE-Hemmern/AIIRAs unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).</p>	<p><u>Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)</u></p> <p>Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkalämie 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).</p>
<p>4.3 Gegenanzeigen</p> <ul style="list-style-type: none"> – Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, andere ACE-Hemmer (ACE = Angiotensin-Converting-Enzym), Dihydropyridin-Derivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. 	<p><u>Patienten mit hohem Hypotonierisiko</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Patienten mit stark erhöhter Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems <p>Bei Patienten mit stark erhöhter Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems besteht das Risiko eines plötzlichen, ausgeprägten Blutdruckabfalls und einer Verschlechterung der Nierenfunktion aufgrund der ACE-Hemmung. Dies gilt insbesondere, wenn ein ACE-Hemmer zum ersten Mal oder erstmals gleichzeitig mit einem Diuretikum verabreicht wird oder bei der ersten Dosissteigerung.</p> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Patienten mit schwerer Hypertonie, – Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz, – Patienten mit hämodynamisch relevanter linksventrikulärer Ein- oder Ausflussbehinderung (z. B. Aorten- oder Mitralklappenstenose), – Patienten mit einseitiger Nierenarterienstenose und einer zweiten funktionsfähigen Niere, – Patienten mit manifestem oder latentem Flüssigkeits- oder Salzverlust (einschließlich Patienten unter Diuretika), – Patienten mit Leberzirrhose und/oder Aszites, – Patienten, bei denen ein größerer operativer Eingriff durchgeführt wird oder während einer Anästhesie mit Arzneimitteln, die eine Hypotonie verursachen können. 	<p>Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen. ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sollten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Transiente oder persistierende Herzinsuffizienz nach Myokardinfarkt. – Patienten mit dem Risiko einer Myokard- oder Zerebralischemie bei akuter Hypotonie. <p>Während der Anfangsphase der Behandlung muss der Patient sorgfältig ärztlich überwacht werden.</p>
<p><u>In Bezug auf Ramipril:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Angioödem in der Vorgeschichte (hereditär, idiopathisch oder früheres Angioödem aufgrund der Einnahme von ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten). – Extrakorporale Behandlungen, bei denen es zu einem Kontakt zwischen Blut und negativ geladenen Oberflächen kommt (siehe Abschnitt 4.5). – Signifikante beidseitige Nierenarterienstenose oder Nierenarterienstenose bei nur einer funktionsfähigen Niere. – Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6), – Ramipril darf nicht angewendet werden bei hypotensiven oder hämodynamisch instabilen Patienten. – Die gleichzeitige Anwendung von RamiDipin mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). – Gleichzeitige Anwendung einer Sacubitril/Valsartan-Therapie. Die Behandlung mit RamiDipin darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5). 	<p><u>Ältere Patienten</u></p> <p>Siehe Abschnitt 4.2.</p> <p><u>Operationen</u></p> <p>Es wird empfohlen, die Behandlung mit ACE-Hemmern, wie Ramipril, möglichst einen Tag vor einer Operation abzubrechen.</p> <p><u>Kontrolle der Nierenfunktion</u></p> <p>Die Nierenfunktion sollte vor und während der Behandlung überwacht und eine entsprechende Dosisanpassung sollte insbesondere während der ersten Behandlungswochen vorgenommen werden. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion bedürfen einer besonders engmaschigen Überwachung (siehe Abschnitt 4.2). Insbesondere bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz oder nach Nierentransplantation besteht das Risiko einer Nierenfunktionsstörung.</p>	<p><u>Ältere Patienten</u></p> <p>Siehe Abschnitt 4.2.</p> <p><u>Operationen</u></p> <p>Es wird empfohlen, die Behandlung mit ACE-Hemmern, wie Ramipril, möglichst einen Tag vor einer Operation abzubrechen.</p> <p><u>Kontrolle der Nierenfunktion</u></p> <p>Die Nierenfunktion sollte vor und während der Behandlung überwacht und eine entsprechende Dosisanpassung sollte insbesondere während der ersten Behandlungswochen vorgenommen werden. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion bedürfen einer besonders engmaschigen Überwachung (siehe Abschnitt 4.2). Insbesondere bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz oder nach Nierentransplantation besteht das Risiko einer Nierenfunktionsstörung.</p>
<p><u>In Bezug auf Amlodipin:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Schwere Hypotonie, – Schock (einschließlich kardiogener Schock). – Obstruktion des linksventrikulären Ausflustrakts (z. B. höhergradige Aortenstenose). – Hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt. 	<p><u>Ältere Patienten</u></p> <p>Siehe Abschnitt 4.2.</p> <p><u>Operationen</u></p> <p>Es wird empfohlen, die Behandlung mit ACE-Hemmern, wie Ramipril, möglichst einen Tag vor einer Operation abzubrechen.</p> <p><u>Kontrolle der Nierenfunktion</u></p> <p>Die Nierenfunktion sollte vor und während der Behandlung überwacht und eine entsprechende Dosisanpassung sollte insbesondere während der ersten Behandlungswochen vorgenommen werden. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion bedürfen einer besonders engmaschigen Überwachung (siehe Abschnitt 4.2). Insbesondere bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz oder nach Nierentransplantation besteht das Risiko einer Nierenfunktionsstörung.</p>	<p><u>Ältere Patienten</u></p> <p>Siehe Abschnitt 4.2.</p> <p><u>Operationen</u></p> <p>Es wird empfohlen, die Behandlung mit ACE-Hemmern, wie Ramipril, möglichst einen Tag vor einer Operation abzubrechen.</p> <p><u>Kontrolle der Nierenfunktion</u></p> <p>Die Nierenfunktion sollte vor und während der Behandlung überwacht und eine entsprechende Dosisanpassung sollte insbesondere während der ersten Behandlungswochen vorgenommen werden. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion bedürfen einer besonders engmaschigen Überwachung (siehe Abschnitt 4.2). Insbesondere bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz oder nach Nierentransplantation besteht das Risiko einer Nierenfunktionsstörung.</p>

RamiDipin® 5 mg/5 mg;- 5 mg/10 mg; - 10 mg/5 mg;- 10 mg/10 mg Hartkapseln

Angioödem

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

Bei Auftreten eines Angioödems muss die Behandlung mit Ramipril abgebrochen werden.

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

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

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

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

Anaphylaktische Reaktionen während einer Hyposensibilisierung

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

Elektrolytkontrolle: Hyperkaliämie

Bei einigen Patienten unter ACE-Hemmern einschließlich Ramipril wurde das Auftreten einer Hyperkaliämie beobachtet. ACE-Hemmer können eine Hyperkaliämie bewirken, da sie die Freisetzung von Aldosteron verhindern. Die Wirkung ist im Allgemeinen bei Patienten mit normaler Nierenfunktion nicht bedeutsam. Patienten mit erhöh-

tem Risiko eine Hyperkaliämie zu entwickeln, sind Patienten mit Niereninsuffizienz, ältere Patienten (> 70 Jahre), nicht oder unzureichend behandeltem Diabetes oder Patienten, die Kaliumsalze, kaliumsparende Diuretika und andere Wirkstoffe, die das Serumkalium erhöhen, anwenden (z. B. Heparin, Trimethoprim oder Co-Trimoxazol, auch bekannt als Trimethoprim/Sulfamethoxazol, und insbesondere Aldosteron-Antagonisten oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker) oder Bedingungen, die eine Dehydratation, akute kardiale Dekompensation oder metabolische Azidose verursachen. Wenn eine gleichzeitige Einnahme der oben genannten Substanzen angebracht ist, ist eine regelmäßige Kontrolle der Serumkaliumkonzentration und Nierenfunktion notwendig (siehe Abschnitt 4.5).

Elektrolytkontrolle: 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

In seltenen Fällen wurden Neutropenie/Agranulozytose sowie Thrombozytopenie und Anämie beobachtet, auch über Knochenmarkdepression wurde berichtet. Zur Erkennung einer möglichen Leukopenie wird eine Kontrolle der Leukozytenwerte empfohlen. Eine häufigere Überwachung ist in der Anfangsphase der Behandlung ratsam, 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 schwarzer Hautfarbe häufiger Angioödem als bei Patienten nicht schwarzer Hautfarbe. Wie bei anderen ACE-Hemmern ist Ramipril bei Patienten schwarzer Hautfarbe möglicherweise weniger wirksam zur Blutdrucksenkung als bei Patienten nicht schwarzer Hautfarbe, möglicherweise aufgrund der höheren Prävalenz von Hypertonie mit niedrigem Reninspiegel bei Hypertonikern mit schwarzer Hautfarbe.

Husten

Unter der Therapie mit ACE-Hemmern wurde über Husten berichtet. Typischerweise ist der Husten nicht produktiv, persis-

tierend und klingt nach Beendigung der Therapie ab. Durch ACE-Hemmer induzierter Husten sollte bei der Differentialdiagnose des Hustens berücksichtigt werden.

In Bezug auf Amlodipin:

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

Patienten mit Herzinsuffizienz

Bei der Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz ist Vorsicht geboten. In einer plazebokontrollierten Langzeitstudie bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klassen III und IV) wurden unter Amlodipin häufiger Lungenödeme berichtet als unter Plazebo (siehe Abschnitt 5.1).

Calciumkanalblocker, einschließlich Amlodipin, sollten bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden, da sie das Risiko zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse sowie das Mortalitätsrisiko erhöhen können.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Die Halbwertszeit von Amlodipin ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion verlängert; es gibt bisher keine Dosierungsempfehlungen. Die Behandlung mit Amlodipin sollte daher bei diesen Patienten im unteren Dosierungsbereich begonnen und sowohl bei Therapiebeginn als auch bei einer Dosiserhöhung mit Vorsicht durchgeführt werden. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion können eine langsame Dosistitration sowie eine engmaschige Überwachung notwendig sein.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten sollte die Dosierung nur mit Vorsicht erhöht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Patienten mit Niereninsuffizienz

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In Bezug auf Ramipril:

Kontraindizierte Kombinationen

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

RamiDipin® 5 mg/5 mg;- 5 mg/10 mg; - 10 mg/5 mg;- 10 mg/10 mg Hartkapseln

<p>Flux-Membranen (z. B. Polyacrylnitrilmembranen) und Low-Density-Lipoprotein-Apherese mit Dextransulfat aufgrund eines erhöhten Risikos schwerer anaphylaktoider Reaktionen (siehe Abschnitt 4.3). Wenn eine solche Behandlung erforderlich ist, sollte die Verwendung einer anderen Dialysemembran oder eine andere Antihypertensiva-Klasse erwogen werden. Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Sacubitril/Valsartan ist wegen des erhöhten Risikos eines Angioödems kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).</p> <p><u>Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung</u> <i>Kaliumsalze, Heparin, kaliumsparende Diuretika und andere Wirkstoffe, die die Serumkaliumkonzentration erhöhen (wie Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, Tacrolimus, Ciclosporin):</i> Es kann zum Auftreten einer Hyperkaliämie kommen, daher muss die Serumkaliumkonzentration engmaschig überwacht werden. Vorsicht ist auch geboten, wenn Ramipril zusammen mit anderen Mitteln gegeben wird, die das Serumkalium erhöhen, wie Trimethoprim und Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol), weil Trimethoprim bekanntermaßen wie ein kaliumsparendes Diuretikum wie Amilorid wirkt. Deshalb wird die Kombination von Ramipril mit den vorgenannten Arzneimitteln nicht empfohlen.</p> <p><i>Ciclosporin</i> Bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und Ciclosporin kann eine Hyperkaliämie auftreten. Es wird empfohlen, das Serumkalium zu überwachen.</p> <p><i>Heparin</i> Bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und Heparin kann eine Hyperkaliämie auftreten. Es wird empfohlen, das Serumkalium zu überwachen.</p> <p><i>Antihypertensiva (z. B. Diuretika) und andere blutdrucksenkende Wirkstoffe (z. B. Nitrate, trizyklische Antidepressiva, Anästhetika, akute Alkoholaufnahme, Baclofen, Alfuzosin, Doxazosin, Prazosin, Tamsulosin, Terazosin):</i> Eine Verstärkung des Risikos eines Blutdruckabfalls ist zu erwarten (siehe Abschnitt 4.2 über Diuretika).</p> <p><i>Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) durch gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren</i> Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) durch gleichzeitige Anwendung von ACE-</p>	<p>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).</p> <p><i>Vasopressorische Sympathomimetika und andere Wirkstoffe (z. B. Isoproterenol, Dobutamin, Dopamin, Epinephrin), die die blutdrucksenkende Wirkung von Ramipril schwächen können:</i> Eine regelmäßige Kontrolle des Blutdrucks ist empfehlenswert.</p> <p><i>Allopurinol, Immunsuppressiva, Kortikosteroide, Procainamid, Zytostatika und andere Wirkstoffe, die das Blutbild verändern können:</i> Erhöhte Wahrscheinlichkeit hämatologischer Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p><i>Lithiumsalze:</i> ACE-Hemmer können die Lithium-Ausscheidung herabsetzen, so dass die toxische Wirkung von Lithium zunehmen kann. Eine regelmäßige Kontrolle des Lithium-Serumspiegels ist erforderlich.</p> <p><i>Antidiabetika, einschließlich Insulin:</i> Es kann zu einer Hypoglykämie kommen. Eine regelmäßige Kontrolle des Blutzuckerspiegels ist empfehlenswert.</p> <p><i>Nichtsteroidale 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 eines Nierenfunktionsstörungen und eines Anstiegs des Serumkaliumspiegels erhöhen.</p> <p>Eine gleichzeitige Gabe von ACE-Hemmern und Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin kann zu einem erhöhten Risiko eines Angioödems führen (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p><i>Co-Trimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol):</i> Bei Patienten, die gleichzeitig Co-Trimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol) anwenden, besteht eventuell ein erhöhtes Risiko für Hyperkaliämie (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p><i>Trimethoprim in einer fest dosierten Kombination mit Sulfamethoxazol (Co-Trimoxazol):</i> Bei Patienten, die ACE-Hemmer und Trimethoprim in einer fest dosierten Kombination mit Sulfamethoxazol (Co-Trimoxazol) einnahmen, wurde eine erhöhte Inzidenz von Hyperkaliämie beobachtet.</p> <p><u>In Bezug auf Amlodipin:</u></p>	<p><i>Einfluss von anderen Arzneimitteln auf Amlodipin</i></p> <p><i>CYP3A4-Inhibitoren:</i> Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin mit starken oder mäßigen CYP3A4-Inhibitoren (Proteaseinhibitoren, Azol-Antimykotika, Makrolide wie z. B. Erythromycin, Verapamil oder Diltiazem) kann zu einer signifikanten Erhöhung der Amlodipin-Exposition führen. Die klinischen Konsequenzen der geänderten Pharmakokinetik können bei älteren Patienten ausgeprägter sein. Daher können eine klinische Kontrolle sowie eine Dosisanpassung notwendig werden.</p> <p><i>Clarithromycin:</i> Clarithromycin ist ein Inhibitor von CYP3A4. Bei Patienten, die Clarithromycin zusammen mit Amlodipin erhalten, besteht ein erhöhtes Risiko für Hypotonie. Bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin und Amlodipin wird eine engmaschige Überwachung der Patienten empfohlen.</p> <p><i>CYP3A4-Induktoren:</i> Bei gleichzeitiger Anwendung von bekannten CYP3A4-Induktoren kann es zu unterschiedlichen Plasmaspiegeln von Amlodipin kommen. Somit sollte der Blutdruck überwacht und eine Dosisregulierung in Betracht gezogen werden, sowohl während als auch nach der gleichzeitigen Gabe insbesondere von starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Johanniskraut [<i>Hypericum perforatum</i>]).</p> <p>Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin mit Grapefruit oder Grapefruitsaft wird nicht empfohlen, weil dadurch die Bioverfügbarkeit von Amlodipin bei einigen Patienten erhöht sein kann. Dies würde zu einer verstärkten Blutdrucksenkung führen.</p> <p><i>Dantrolen (Infusion):</i> Bei Tieren 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 Calciumblockern wie Amlodipin bei Patienten, die empfänglich für eine maligne Hyperthermie sind oder wegen einer malignen Hyperthermie behandelt werden, zu vermeiden.</p> <p><i>Einfluss von Amlodipin auf andere Arzneimittel</i></p> <p>Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin kann die blutdrucksenkende Wirkung von anderen Arzneimitteln mit antihypertensiven Eigenschaften verstärken.</p>
---	---	--

RamiDipin® 5 mg/5 mg;- 5 mg/10 mg; - 10 mg/5 mg;- 10 mg/10 mg Hartkapseln

<p>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.</p> <p>mTOR(mechanistic target of Rapamycin)-Inhibitoren mTOR-Inhibitoren, wie z. B. Sirolimus, Temsirolimus und Everolimus, sind CYP3A-Substrate und Amlodipin ist ein schwacher CYP3A-Inhibitor. Amlodipin kann bei gleichzeitiger Anwendung mit mTOR-Inhibitoren die mTOR-Inhibitoren-Exposition erhöhen.</p> <p>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 sollte unter Anwendung von Amlodipin eine Überwachung der Ciclosporinpiegel erwogen und, falls erforderlich, eine Dosisreduktion von Ciclosporin vorgenommen werden.</p> <p>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.</p> <p>In klinischen Wechselwirkungsstudien zeigte Amlodipin keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Atorvastatin, Digoxin oder Warfarin.</p> <p>4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit</p> <p>RamiDipin wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen und ist im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester kontraindiziert.</p> <p>RamiDipin wird während der Stillzeit nicht empfohlen. Bei der Entscheidung, entweder weiterzustillen/abzustillen oder die Behandlung mit RamiDipin fortzusetzen/abzusetzen, sind der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Therapie mit Amlodipin für die Mutter zu berücksichtigen.</p> <p>Schwangerschaft</p>	<p>In Bezug auf Ramipril:</p> <p><u>RamiDipin wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4) und ist im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).</u></p> <p>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, sollten Patientinnen, die planen, schwanger zu werden, auf eine alternative antihypertensive Therapie mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere umgestellt werden. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Behandlung mit ACE-Hemmern unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.</p> <p>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, sollten häufig wiederholt auf Hypotonie, Oligurie und Hyperkaliämie untersucht werden (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4.).</p> <p>In Bezug auf Amlodipin:</p> <p>Die Sicherheit von Amlodipin während der Schwangerschaft konnte bisher noch nicht nachgewiesen werden.</p> <p>In tierexperimentellen Studien wurde bei hohen Dosen eine Reproduktionstoxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).</p> <p>Eine Anwendung während der Schwangerschaft wird nur dann empfohlen, wenn keine sichereren Therapiealternativen zur Verfügung stehen und die Krankheit ein höheres Risiko für Mutter und Fötus bedingt.</p> <p>Stillzeit</p> <p>In Bezug auf Ramipril:</p> <p>Da ungenügende Erkenntnisse zur Anwendung von Ramipril in der Stillzeit vorliegen (siehe Abschnitt 5.2), wird Ramipril nicht</p>	<p>empfohlen. Eine alternative antihypertensive Therapie mit einem besser geeigneten Sicherheitsprofil bei Anwendung in der Stillzeit ist vorzuziehen, insbesondere wenn Neugeborene oder Frühgeborene gestillt werden.</p> <p>In Bezug auf Amlodipin:</p> <p>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.</p> <p>Fertilität</p> <p>Bei einigen Patienten, die mit Calciumblockern behandelt worden waren, wurden reversible biochemische Veränderungen im Kopfteil der Spermatozoen beobachtet. Die klinischen Daten in Hinblick auf einen möglichen Einfluss von Amlodipin auf die Fertilität sind unzureichend. In einer Studie an Ratten zeigten sich negative Auswirkungen auf die Fertilität der männlichen Tiere (siehe Abschnitt 5.3).</p> <p>4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen</p> <p>RamiDipin kann einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Einige Nebenwirkungen (z. B. Symptome der Blutdrucksenkung wie Schwindel, Kopfschmerzen, Müdigkeit) können die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit des Patienten beeinträchtigen und daher ein Risiko in solchen Situationen darstellen, in denen diese Fähigkeiten von besonderer Bedeutung sind (z. B. beim Führen eines Fahrzeugs oder beim Bedienen von Maschinen). Dies kann insbesondere bei Behandlungsbeginn oder beim Wechsel von anderen Präparaten auftreten. Vorsicht ist besonders zu Beginn der Behandlung angezeigt.</p> <p>4.8 Nebenwirkungen</p> <p>Das Sicherheitsprofil von Ramipril umfasst andauernden trockenen Husten und Reaktionen, die auf die Blutdrucksenkung zurückzuführen sind. Zu den schwerwiegenden Nebenwirkungen gehören Schlaganfall, Myokardinfarkt, Angioödem, Hyperkaliämie,</p>
--	--	--

RamiDipin® 5 mg/5 mg;- 5 mg/10 mg; - 10 mg/5 mg;- 10 mg/10 mg Hartkapseln

Verschlechterung der Nieren- oder Leberfunktion, Pankreatitis, schwere Hautreaktionen und Neutropenie/Agranulozytose.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei der Behandlung mit Amlodipin sind Somnolenz, Schwindel, Kopfschmerzen, Palpitationen, Flush, Bauchschmerzen,

Übelkeit, Knöchelschwellungen, Ödeme und Müdigkeit.

Den Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitskategorien zugrunde gelegt:

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).

Die folgenden Nebenwirkungen wurden während der Behandlung mit den Einzelwirkstoffen Ramipril und Amlodipin berichtet:

Systemorganklasse	Häufigkeit	Ramipril	Amlodipin
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich	Eosinophilie	
	Selten	Rückgang der Leukozytenzahl (einschließlich Neutropenie oder Agranulozytose), Abnahme der Erythrozytenzahl, verringerte Hämoglobinwerte, Rückgang der Thrombozytenzahl	
	Sehr selten		Leukozytopenie, Thrombozytopenie
	Nicht bekannt	Knochenmarkdepression, Panzytopenie, hämolytische Anämie	
Erkrankungen des Immunsystems	Sehr selten		Allergische Reaktionen
	Nicht bekannt	Anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen, Anstieg antinukleärer Antikörper	
Endokrine Störungen	Nicht bekannt	Syndrom der inadäquaten antidiuretischen Hormonsekretion (SIADH)	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Anstieg der Serumkaliumkonzentration	
	Gelegentlich	Anorexie, verminderter Appetit	
	Sehr selten		Hyperglykämie
	Nicht bekannt	Abfall der Serumnatriumkonzentration	
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Depressive Verstimmungen, Angst, Nervosität, Unruhe, Schlafstörungen einschließlich Somnolenz	Schlaflosigkeit, Stimmungsänderungen (einschließlich Angst), Depression
	Selten	Verwirrheitszustände	Verwirrtheit
	Nicht bekannt	Aufmerksamkeitsstörungen	
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen, Schwindel	Somnolenz, Schwindel, Kopfschmerzen (insbesondere zu Beginn der Behandlung)
	Gelegentlich	Vertigo, Parästhesien, Ageusie, Dysgeusie	Tremor, Dysgeusie, Synkope, Hypästhesie, Parästhesien
	Selten	Tremor, Gleichgewichtsstörungen	
	Sehr selten		Erhöhter Muskeltonus (Hypertonus), periphere Neuropathie
	Nicht bekannt	Zerebrale Ischämie einschließlich ischämischer Schlaganfall und transitorischer ischämischer Attacken, Beeinträchtigung der psychomotorischen Fähigkeiten, Gefühl des Brennens, Parosmie	Extrapyramidale Erkrankung
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Sehstörungen, einschließlich verschwommenes Sehen	Sehstörungen (einschließlich Diplopie)
	Selten	Konjunktivitis	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Gelegentlich		Tinnitus
	Selten	Hörstörungen, Tinnitus	

RamiDipin® 5 mg/5 mg;- 5 mg/10 mg; - 10 mg/5 mg;- 10 mg/10 mg Hartkapseln

Systemorganklasse	Häufigkeit	Ramipril	Amlodipin
Herzerkrankungen	Häufig		Palpitationen
	Gelegentlich	Myokardischämie, einschließlich Angina pectoris oder Myokardinfarkt, Tachykardie, Arrhythmie, Palpitationen, periphere Ödeme	Arrhythmie, (einschließlich Bradykardie, ventrikuläre Tachykardie und Vorhofflimmern)
	Sehr selten		Myokardinfarkt
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hypotonie, orthostatischer Blutdruckabfall, Synkope	Flush
	Gelegentlich	Flush	Hypotonie
	Selten	Gefäßstenose, Hypoperfusion, Vaskulitis	
	Sehr selten		Vaskulitis
	Nicht bekannt	Raynaud-Syndrom	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Häufig	Trockener Reizhusten, Bronchitis, Sinusitis, Dyspnoe	Dyspnoe
	Gelegentlich	Bronchospasmus, einschließlich Verschlechterung eines Asthma bronchiale, verstopfte Nase	Husten, Rhinitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Entzündungen des Magen-Darm-Traktes, Verdauungsstörungen, Verdauungsbeschwerden, Dyspepsie, Durchfall, Erbrechen	Abdominalschmerzen, Übelkeit, Dyspepsie, veränderte Darmentleerungsgewohnheiten (einschließlich Durchfall und Obstipation)
	Gelegentlich	Pankreatitis (Todesfälle wurden in seltenen Ausnahmen in Verbindung mit ACE-Hemmern berichtet), Anstieg der Pankreasenzyme, Angioödeme des Dünndarms, Oberbauchschmerzen einschließlich Gastritis, Obstipation, Mundtrockenheit	Erbrechen, Mundtrockenheit
	Selten	Glossitis	
	Sehr selten		Pankreatitis, Gastritis, Gingivahyperplasie
	Nicht bekannt	Stomatitis aphthosa	
Leber-und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Erhöhung von Leberenzymen und/oder des konjugierten Bilirubins	
	Selten	Cholestatische Gelbsucht, Leberzellschäden	
	Sehr selten		Hepatitis, Gelbsucht, erhöhte Leberenzymwerte*
	Nicht bekannt	Akutes Leberversagen, cholestatische oder zytolytische Hepatitis (in seltenen Fällen mit Todesfolge)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Ausschlag insbesondere makulo-papulös	
	Gelegentlich	Angioödem; in seltenen Ausnahmefällen kann die Atemwegsobstruktion aufgrund der Angioödeme tödlich sein; Pruritus, Hyperhidrosis	Alopezie, Purpura, Hautverfärbung, Hyperhidrosis, Pruritus, Ausschlag, Exanthem, Urtikaria
	Selten	Exfoliative Dermatitis, Urtikaria, Onycholyse	
	Sehr selten	Photosensitivität	Angioödem, Erythema, multiforme, exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, Quincke-Ödem, Photosensitivität

RamiDipin® 5 mg/5 mg;- 5 mg/10 mg; - 10 mg/5 mg;- 10 mg/10 mg Hartkapseln

Systemorganklasse	Häufigkeit	Ramipril	Amlodipin
	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- und Bindegeweberkrankungen	Häufig	Muskelkrämpfe, Myalgie	Knöchelschwellung, Muskelkrämpfe
	Gelegentlich	Arthralgie	Arthralgie, Myalgie, Rückenschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Nierenfunktionsstörungen einschließlich akutem Nierenversagen, gesteigerte Urinausscheidung, Verschlechterung einer vorbestehenden Proteinurie, Anstieg von Serumharnstoff, Anstieg von Serumkreatinin	Miktionsstörungen, Nykturie, vermehrtes Wasserlassen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich	vorübergehende erektile Impotenz, verminderte Libido	Impotenz, Gynäkomastie
	Nicht bekannt	Gynäkomastie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig		Ödeme
	Häufig	Brustkorbschmerzen, Fatigue	Fatigue, Asthenie
	Gelegentlich	Pyrexie	Brustkorbschmerzen, Schmerzen, Unwohlsein
	Selten	Asthenie	
Untersuchungen	Gelegentlich		Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme

*meistens in Verbindung mit Cholestase

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Informationen zur Überdosierung mit Ramipril/Amlodipin beim Menschen liegen nicht vor.

In Bezug auf Ramipril:

Zu den Symptomen einer Überdosierung von ACE-Hemmern gehören übermäßige Dilatation peripherer Gefäße (mit ausgeprägter Hypotonie, Schock), Bradykardie, Elektrolytstörungen und Nierenversagen. Der Patient sollte engmaschig überwacht werden und eine symptomatische und unterstützende Therapie erhalten. Zu möglichen

Maßnahmen gehören eine primäre Detoxifikation (Magenspülung, Gabe eines Absorptionsmittels) und Maßnahmen zur Wiederherstellung der hämodynamischen Stabilität, wie die Gabe von alpha1-adrenergen Agonisten oder von Angiotensin II (Angiotensinamid). Ramiprilat, der aktive Metabolit von Ramipril kann nur schlecht durch Dialyse aus dem allgemeinen Blutkreislauf entfernt werden.

In Bezug auf Amlodipin:

Es gibt nur begrenzte Erfahrungen mit beachtlichen Überdosierungen bei Menschen.

Symptome

Die vorliegenden Daten lassen vermuten, dass eine erhebliche Überdosierung zu ausgeprägter peripherer Vasodilatation und möglicherweise zu reflektorischer Tachykardie führen kann. Ausgeprägte und möglicherweise anhaltende systemische Hypotonie bis hin zu und einschließlich einer tödlichen Schockreaktion wurden berichtet.

Behandlung

Bei klinisch relevanter Hypotonie aufgrund einer Überdosis Amlodipin bedarf es aktiver Unterstützung des Herz-Kreislauf-Systems einschließlich engmaschiger Überwachung

von Herz- und Lungenfunktion, Hochlagerung der Extremitäten und Kontrolle der Flüssigkeitsbilanz und der Urinausscheidung.

Zur Wiederherstellung des Gefäßtonus und des Blutdrucks kann ein Vasokonstriktor verabreicht werden, sofern dieser nicht kontraindiziert ist. Intravenös verabreichtes Calciumgluconat kann bei der Umkehr der Effekte der Calciumkanalblockade von Nutzen sein.

Eine Magenspülung kann in bestimmten Fällen hilfreich sein. Bei gesunden Probanden hat sich gezeigt, dass durch die Gabe von Aktivkohle bis zu 2 Stunden nach der Einnahme von 10 mg Amlodipin die Resorption von Amlodipin verringert wird. Da Amlodipin in großem Umfang an Plasmaproteine gebunden wird, ist eine Dialyse nicht Erfolg versprechend.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: ACE-Hemmer und Calciumkanalblocker
ATC-Code: C09BB07

RamiDipin® 5 mg/5 mg;- 5 mg/10 mg; - 10 mg/5 mg;- 10 mg/10 mg Hartkapseln

Ramipril

Wirkmechanismus

Ramiprilat, der aktive Metabolit des Prodrugs Ramipril, hemmt das Enzym Dipeptidylcarboxypeptidase I (auch bekannt als Angiotensin-Converting-Enzyme oder Kininase II). Dieses Enzym katalysiert im Plasma und Gewebe die Umwandlung von Angiotensin I in die aktive vasokonstriktorisch wirkende Substanz Angiotensin II und den Abbau des aktiven Vasodilators 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 schwarzer Hautfarbe (afrokaribische Patienten), generell eine hypertensive Population mit niedriger Reninaktivität, geringer auf eine Monotherapie mit ACE-Hemmern an als Patienten mit nicht schwarzer Hautfarbe.

Pharmakodynamische Wirkungen

Antihypertensive Eigenschaften:

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

Bei den meisten Patienten 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 ist belegt, dass die blutdrucksenkende Wirkung über eine 2-jährige Langzeittherapie erhalten bleibt.

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Kardiovaskuläre Prävention:

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

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

Tabelle 1. Die HOPE-Studie: die wichtigsten Ergebnisse

	Ramipril %	Placebo %	relatives Risiko (Konfidenzintervall 95 %)	p-Wert
Alle Patienten	n = 4.645	n = 4.652		
Im primären Endpunkt zusammengefasste Ereignisse	14,0	17,8	0,78 (0,70-0,86)	< 0,001
Myokardinfarkt	9,9	12,3	0,80 (0,70-0,90)	< 0,001
Kardiovaskulär bedingter Tod	6,1	8,1	0,74 (0,64-0,87)	< 0,001
Zerebraler Insult	3,4	4,9	0,68 (0,56-0,84)	< 0,001
Sekundäre Endpunkte				
Tod beliebiger Ursache	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005
Revaskularisierung	16,0	18,3	0,85 (0,77-0,94)	0,002
Krankenhausaufenthalt wegen instabiler Angina	12,1	12,3	0,98 (0,87-1,10)	NS
Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz	3,2	3,5	0,88 (0,70-1,10)	0,25
Diabetesbedingte Komplikationen	6,4	7,6	0,84 (0,72-0,98)	0,03

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

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

In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien („ONTARGET“ [ONgoing Tel-

misartan 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

RamiDipin® 5 mg/5 mg;- 5 mg/10 mg; - 10 mg/5 mg;- 10 mg/10 mg Hartkapseln

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

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

Amlodipin

Wirkmechanismus

Amlodipin ist ein Calciumantagonist vom Dihydropyridin-Typ, der den Einstrom von Calciumionen in die Herzmuskelzellen und glatten Gefäßmuskelzellen hemmt (Blockade der langsamen Calciumkanäle; Calciumkanalblocker).

Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin beruht auf dem direkten, relaxierenden Einfluss auf die glatte Gefäßmuskulatur. Die genaue Wirkungsweise, durch die Amlodipin antianginös wirkt, ist noch nicht vollständig bekannt, es verringert die Ischämie jedoch durch folgende zwei Wirkungen:

1) Amlodipin erweitert die peripheren Arterien. Damit wird der periphere Gesamtwiderstand (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 auch 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 Variantenanгина) verstärkt.

Bei Hypertonikern führt die einmal tägliche Gabe zu einer klinisch signifikanten Senkung des Blutdrucks im Liegen und im Stehen über 24 Stunden. Aufgrund des langsamen Wirkeintritts ist bei Amlodipingabe nicht mit einem akuten Blutdruckabfall zu rechnen.

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

Anwendung bei Patienten mit Herzinsuffizienz

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

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

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

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

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, ALLHAT) von täglich 2,5 bis

10 mg Amlodipin (Calciumkanalblocker) oder täglich 10 bis 40 mg Lisinopril (ACE-Hemmer) als First-Line-Therapie im Vergleich mit täglich 12,5 bis 25 mg Thiazididuretikum Chlortalidon bei leichter bis mittelschwerer Hypertonie untersucht.

In diese Studie wurden insgesamt 33.357 Hypertoniepatienten ab einem Alter von 55 Jahren eingeschlossen und über durchschnittlich 4,9 Jahre beobachtet. Sie hatten mindestens einen zusätzlichen Risikofaktor für eine koronare Herzkrankheit, einschließlich Myokardinfarkt oder Apoplex in der Anamnese (> 6 Monate vor Einschluss in die Studie) bzw. eine andere nachgewiesene atherosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankung (insgesamt 51,5 %), Typ 2 Diabetes (36,1 %) HDL-C <35 mg/dl (11,6 %), durch EKG oder Echokardiographie bestätigte linksventrikuläre Hypertrophie (20,9 %), Zigarettenraucher (21,9 %).

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ramipril

Resorption

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

RamiDipin® 5 mg/5 mg;- 5 mg/10 mg; - 10 mg/5 mg;- 10 mg/10 mg Hartkapseln

Dosierungen ungefähr am vierten Behandlungstag erreicht.

Verteilung

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

Metabolisierung

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

Elimination

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

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

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.2)

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

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2)

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

Stillzeit

Nach einer oralen Einzeldosis von 10 mg Ramipril konnte eine Ramipril-Konzentration in der Muttermilch nicht nachgewiesen werden. Die Auswirkungen nach Mehrfachdosen sind jedoch nicht bekannt.

Amlodipin

Resorption, Verteilung, Plasmaproteinbindung

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

Die Bioverfügbarkeit von Amlodipin ist unabhängig von der Nahrungsaufnahme.

Biotransformation/Elimination

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Ältere Patienten

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Ramipril

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

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

Bei Hunden und Affen wurde ab einer Tagesdosis von 250 mg/kg/Tag als Ausdruck der pharmakodynamischen Aktivität von Ramipril eine erhebliche Vergrößerung des juxtaglomerulären Apparats beobachtet. Tagesdosen von 2, 2,5 und 8 mg/kg Körpergewicht zeigten bei Ratten, Hunden bzw. Affen gute Verträglichkeit ohne Nebenwirkungen.

Studien zur Reproduktionstoxizität an Ratten, Kaninchen und Affen ergaben keine teratogenen Eigenschaften.

Weder bei männlichen noch bei weiblichen Ratten wurde die Fertilität beeinträchtigt.

Die Verabreichung von Ramipril in einer Tagesdosis von 50 mg/kg Körpergewicht und darüber an trächtige oder säugende Ratten führte bei den Nachkommen zu irreversiblen Nierenschädigungen (Nierenbecken-erweiterung).

Umfassende Studien zur Mutagenität an mehreren Testmodellen ergaben keine Anzeichen für mutagene oder genschädigende Eigenschaften von Ramipril. Bei sehr jungen Ratten wurde eine irreversible Nierenschädigung nach einmaliger Ramipril-Gabe beobachtet.

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 erhöhte perinatale Mortalität der Nachkommen 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/m²) 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 Spermiendichte und eine Verringerung reifer Spermatozoen und Sertoli-Zellen gefunden.

Kanzerogenität/Mutagenität:

Bei Ratten und Mäusen, die über 2 Jahre Amlodipin in Tagesdosen von 0,5, 1,25 und 2,5 mg/kg im Futter erhielten, ergaben sich keine Hinweise auf eine Kanzerogenität. Die höchste Dosis (für Mäuse ebensoviel und für Ratten das Doppelte* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m²) lag nahe an der maximal von Mäusen tolerierten Dosis, jedoch nicht an der von Ratten.

Mutagenitätsstudien ergaben keine arzneimittelbedingten Wirkungen auf dem Gen- oder auf dem Chromosomenniveau.

RamiDipin® 5 mg/5 mg;- 5 mg/10 mg; - 10 mg/5 mg;- 10 mg/10 mg Hartkapseln

* basierend auf einem 50 kg schweren Patienten

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Hypromellose
Vorverkleisterte Stärke (aus Mais)
Mikrokristalline Cellulose
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Kapselhülle

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

Titandioxid (E171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)
Eisen(III)-oxid (E172)
Eisen(II, III)-oxid (E172)
Gelatine

Schwarze Drucktinte (Schellack, Propylenglycol, Kaliumhydroxid, Eisen(II, III)-oxid (E172))

5 mg/10 mg Hartkapseln

Titandioxid (E171)
Eisen(III)-oxid (E172)
Gelatine
Schwarze Drucktinte (Schellack, Propylenglycol, Kaliumhydroxid, Eisen(II, III)-oxid (E172))

10 mg/10 mg Hartkapseln

Titandioxid (E171)
Eisen(III)-oxid (E172)
Gelatine
Weiße Drucktinte (Schellack, Propylenglycol, Kaliumhydroxid, Titandioxid (E171))

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blister (OPA/Al/PVC//Al-Folie): 10, 30, 50, 60, 90 und 100 Hartkapseln, in einer Faltschachtel.

Perforierte Einzeldosisblister (OPA/Al/PVC//Al-Folie): 10 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 60 x 1, 90 x 1 und 100 x 1 Hartkapseln, in einer Faltschachtel.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Tel.: (04721) 606-0
Fax: (04721) 606-266
E-Mail: info@tad.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

RamiDipin 5 mg/5 mg Hartkapseln:
97297.00.00

RamiDipin 5 mg/10 mg Hartkapseln:
97298.00.00

RamiDipin 10 mg/5 mg Hartkapseln:
97299.00.00

RamiDipin 10 mg/10 mg Hartkapseln:
97300.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

31.01.2017

10. STAND DER INFORMATION

September 2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.