

Ramipril/Amlodipin AbZ Hartkapseln

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ramipril/Amlodipin AbZ 2,5 mg/5 mg Hartkapseln

Ramipril/Amlodipin AbZ 5 mg/5 mg Hartkapseln

Ramipril/Amlodipin AbZ 5 mg/10 mg Hartkapseln

Ramipril/Amlodipin AbZ 10 mg/5 mg Hartkapseln

Ramipril/Amlodipin AbZ 10 mg/10 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ramipril/Amlodipin AbZ 2,5 mg/5 mg Hartkapseln:

Jede Kapsel enthält 2,5 mg Ramipril und 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat).

Ramipril/Amlodipin AbZ 5 mg/5 mg Hartkapseln:

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

Ramipril/Amlodipin AbZ 5 mg/10 mg Hartkapseln:

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

Ramipril/Amlodipin AbZ 10 mg/5 mg Hartkapseln:

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

Ramipril/Amlodipin AbZ 10 mg/10 mg Hartkapseln:

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Ramipril/Amlodipin AbZ 2,5 mg/5 mg Hartkapseln:

Hartgelatine kapseln, Größe Nr. 1, Oberteil: undurchsichtig, blassrosa; Unterteil: undurchsichtig, weiß. Kapselinhalt: weißes oder nahezu weißes Pulver.

Ramipril/Amlodipin AbZ 5 mg/5 mg Hartkapseln:

Hartgelatine kapseln, Größe Nr. 1, Oberteil: undurchsichtig, rosa; Unterteil: undurchsichtig, weiß. Kapselinhalt: weißes oder nahezu weißes Pulver.

Ramipril/Amlodipin AbZ 5 mg/10 mg Hartkapseln:

Hartgelatine kapseln, Größe Nr. 1, Oberteil: undurchsichtig, rot-braun; Unterteil: undurchsichtig, weiß. Kapselinhalt: weißes oder nahezu weißes Pulver.

Ramipril/Amlodipin AbZ 10 mg/5 mg Hartkapseln:

Hartgelatine kapseln, Größe Nr. 1, Oberteil: undurchsichtig, dunkelrosa; Unterteil: undurchsichtig, weiß. Kapselinhalt: weißes oder nahezu weißes Pulver.

Ramipril/Amlodipin AbZ 10 mg/10 mg Hartkapseln:

Hartgelatine kapseln, Größe Nr. 1, Oberteil: undurchsichtig, braun; Unterteil: undurchsichtig, weiß. Kapselinhalt: weißes oder nahezu weißes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von Hypertonie bei Erwachsenen.

Ramipril/Amlodipin AbZ wird angewendet als Substitutionstherapie bei Patienten, deren Blutdruck mit Ramipril und Amlodipin in derselben Dosiskombination hinreichend eingestellt ist.

Ramipril/Amlodipin AbZ Hartkapseln

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Ramipril/Amlodipin AbZ sollte nicht als initiale Behandlung einer Hypertonie eingesetzt werden. Die Dosis jeder Komponente sollte gemäß dem Patientenprofil und der erforderlichen Blutdruckanpassung individuell eingestellt werden.

Wenn eine Dosisanpassung notwendig wird, muss die Dosierung zunächst individuell unter Verwendung der Einzelkomponenten Ramipril und Amlodipin bestimmt werden und sobald diese festgelegt ist, kann auf *Ramipril/Amlodipin AbZ* umgestellt werden.

Die empfohlene Tagesdosis beträgt eine Kapsel. Die Tageshöchstdosis beträgt eine 10 mg/10 mg Kapsel.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Ramipril ist schwer dialysierbar. Die Tagesdosis bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist von der Kreatininclearance abhängig zu machen (siehe Abschnitt 5.2):

- bei einer Kreatininclearance ≥ 60 ml/min muss die Anfangsdosis (2,5 mg/Tag) nicht angepasst werden; die Tageshöchstdosis beträgt 10 mg;
- bei einer Kreatininclearance zwischen 30-60 ml/min muss die Anfangsdosis (2,5 mg/Tag) nicht angepasst werden; die Tageshöchstdosis beträgt 5 mg;
- bei einer Kreatininclearance zwischen 10-30 ml/min beträgt die Anfangsdosis 1,25 mg/Tag und die Tageshöchstdosis beträgt 5 mg;
- bei hypertensiven Hämodialysepatienten: Ramipril ist schwer dialysierbar; die Anfangsdosis beträgt 1,25 mg/Tag und die Tageshöchstdosis beträgt 5 mg; das Arzneimittel sollte einige Stunden nach der Hämodialyse verabreicht werden.

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

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Für Patienten mit leichter bis mittelgradiger Beeinträchtigung der Leberfunktion liegen keine Dosisempfehlungen vor. Die Dosierung sollte daher vorsichtig erfolgen und am unteren Ende des Dosierungsbereichs (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2) beginnen. Es liegen keine Studien zur Pharmakokinetik von Amlodipin bei schwerer Beeinträchtigung der Leber vor. Bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion sollte die Amlodipin-Therapie mit der niedrigsten Dosis begonnen werden mit nachfolgender langsamer Titration.

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion muss der Beginn der Behandlung mit Ramipril unter engmaschiger medizinischer Überwachung erfolgen, und die Tageshöchstdosis beträgt 2,5 mg Ramipril.

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Kapsel zum Einnehmen mit Flüssigkeit. Die Kapsel darf nicht zerkaut oder zerstoßen werden.

Sie darf nicht mit Grapefruitsaft eingenommen werden.

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

4.3 Gegenanzeigen

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

Im Zusammenhang mit Ramipril:

- *Ramipril/Amlodipin AbZ* und Arzneimittel, die Aliskiren enthalten, dürfen bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Nierenfunktionsbeeinträchtigung ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) nicht gleichzeitig angewendet werden (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).
- Angioödem (hereditär, idiopathisch oder als Folge eines vorhergehenden Angioödems bei ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten) in der Anamnese.
- Extrakorporale Behandlungen, bei denen Blut in Kontakt mit negativ geladenen Oberflächen gelangt (siehe Abschnitt 4.5).
- Erhebliche bilaterale Nierenarterienstenose oder Nierenarterienstenose einer einzigen funktionstüchtigen Niere.
- Schwangerschaft im zweiten oder dritten Trimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).
- Hypotensive oder hämodynamisch instabile Zustände.
- Gleichzeitige Anwendung einer Sacubitril/Valsartan-Therapie. Die Behandlung mit Ramipril darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5).

Im Zusammenhang mit Amlodipin:

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Im Zusammenhang mit Ramipril

Doppelte Blockierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

Es liegen Nachweise darüber vor, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren das Risiko von Hypotonie, Hyperkaliämie und reduzierter Nierenfunktion (einschließlich akuten Nierenversagens) erhöht. Die doppelte Blockierung des RAAS durch die Kombination von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Falls eine doppelte Blockierung für absolut notwendig gehalten wird, darf dies nur unter Beobachtung durch Spezialisten und unter engmaschiger Überwachung der Nierenfunktion, der Elektrolyte und des Blutdrucks erfolgen.

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

Besondere Patientengruppen

Schwangerschaft

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

Patienten mit besonderem Hypotonierisiko

- Bei Patienten mit einem stark aktivierten Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

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

Ramipril/Amlodipin AbZ Hartkapseln

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

- Patienten mit schwerer Hypertonie
- Patienten mit dekompensierter kongestiver Herzinsuffizienz
- Patienten mit hämodynamisch relevanter linksventrikulärer Einfluss- oder Ausflussobstruktion (z. B. Stenose der Aortenklappe oder Mitralklappe)
- Patienten mit einseitiger Nierenarterienstenose und einer zweiten funktionalen Niere
- Patienten mit vorbestehender oder möglicher Flüssigkeits- oder Salzdepletion (z. B. Patienten unter Diuretika)
- Patienten mit Leberzirrhose und/oder Aszites
- bei größeren operativen Eingriffen oder bei Anästhesie mit Hypotonie auslösenden Arzneimitteln.

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

- Transiente oder persistierende Herzinsuffizienz nach Myokardinfarkt.
- Patienten, bei denen im Fall von akuter Hypotonie das Risiko einer kardialen oder zerebralen Ischämie besteht.

In der Einleitungsphase der Behandlung ist besondere medizinische Beobachtung erforderlich.

Ältere Patienten

Siehe Abschnitt 4.2.

Operative Eingriffe

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

Überwachung der Nierenfunktion

Vor und während der Behandlung, besonders in den ersten Wochen, sollte die Nierenfunktion untersucht und die Dosis gegebenenfalls angepasst werden. Besonders sorgfältige Überwachung ist erforderlich bei Patienten mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung (siehe Abschnitt 4.2). Es besteht das Risiko einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion, insbesondere bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz oder nach einer Nierentransplantation.

Überempfindlichkeit/Angioödem

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

Bei Auftreten von Angioödem muss Ramipril abgesetzt werden.

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

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

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

Anaphylaktische Reaktionen während Desensibilisierungstherapie

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

Serumkalium

Unter der Behandlung mit ACE-Hemmern wie Ramipril kam es bei einigen Patienten zu Hyperkaliämie. Ein Risiko von Hyperkaliämie besteht bei Patienten mit Niereninsuffizienz, höherem Alter (> 70 Jahre), unkontrolliertem Diabetes mellitus, Dehydratation, akuter kardialer Dekompensation oder metabolischer Azidose. ACE-Hemmer können eine Hyperkaliämie bewirken, da sie die Freisetzung von Aldosteron verhindern. Die Wirkung ist im Allgemeinen bei Patienten mit normaler Nierenfunktion nicht bedeutsam. Allerdings kann es bei Patienten mit einer beeinträchtigten Nierenfunk-

Ramipril/Amlodipin AbZ Hartkapseln

tion und/oder bei Patienten, die Kalium-Ergänzungsmittel (einschließlich Salzersatzmittel), kaliumsparende Diuretika oder andere Wirkstoffe, die das Serumkalium erhöhen (z. B. Heparin, Trimethoprim oder Cotrimoxazol, auch als Trimethoprim/Sulfamethoxazol bekannt) und insbesondere Aldosteron-Antagonisten oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker einnehmen, zu einer Hyperkaliämie kommen. Kaliumsparende Diuretika und Angiotensin-Rezeptor-Blocker sollten bei Patienten, die ACE-Hemmer erhalten, mit Vorsicht angewendet werden. Serumkalium und Nierenfunktion sind zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn eine gleichzeitige Anwendung der genannten Wirkstoffe für notwendig gehalten wird, wird eine regelmäßige Überwachung des Kaliums im Serum empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Elektrolytüberwachung: Hyponatriämie

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

Neutropenie/Agranulozytose

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

Ethnische Unterschiede

ACE-Hemmer führen bei schwarzen Patienten häufiger zu Angioödem als bei nicht schwarzen. Wie auch andere ACE-Hemmer kann Ramipril bei schwarzen Menschen weniger wirksam beim Senken des Blutdrucks sein als bei nicht schwarzen. Die Ursache ist möglicherweise eine höhere Prävalenz von Hypertonie mit niedrigen Renin-Spiegeln bei schwarzen Hypertonikern.

Husten

Bei Anwendung von ACE-Hemmern wurde über Husten berichtet. Dieser Husten ist charakteristisch nicht-produktiv, persistent und klingt nach dem Absetzen der Therapie ab. Durch ACE-Hemmer induzierter Husten sollte bei der Differenzialdiagnose von Husten in Erwägung gezogen werden.

Im Zusammenhang mit Amlodipin

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

Besondere Patientengruppen

Patienten mit Herzinsuffizienz

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

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion ist die Halbwertszeit von Amlodipin verlängert und die AUC-Werte sind erhöht. Dosisempfehlungen liegen nicht vor. Die Amlodipin-Therapie sollte daher am unteren Ende des Dosierungsbereichs begonnen werden, und zu Beginn der Behandlung sowie bei Dosiserhöhungen ist vorsichtig vorzugehen. Bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion kann eine langsame Dosistitration und eine sorgfältige Überwachung erforderlich sein.

Ältere Patienten

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

Sonstige Bestandteile

Natrium

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Im Zusammenhang mit Ramipril

Klinische Studien haben ergeben, dass eine doppelte Blockierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) durch gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren im Vergleich zur Anwendung eines einzigen RAAS-wirksamen Wirkstoffs mit einer höheren Häufigkeit unerwünschter Ereignisse wie Hypotonie, Hyperkaliämie und reduzierter Nierenfunktion (einschließlich akutem Nierenversagen) einhergeht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Kontraindizierte Kombinationen

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

Arzneimittel, die das Risiko eines Angioödems erhöhen:

Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Sacubitril/Valsartan ist wegen des erhöhten Risikos eines Angioödems kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

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

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kaliumsparende Diuretika, Kalium-Ergänzungsmittel, kaliumhaltige Salzersatzmittel oder andere Wirkstoffe, die das Serumkalium erhöhen:

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

Tacrolimus:

Es kann eine Hyperkaliämie auftreten, daher ist eine engmaschige Überwachung des Kaliumspiegels im Serum erforderlich.

Ciclosporin:

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

Heparin:

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

Antihypertensiva (z. B. Diuretika) und andere Stoffe, die den Blutdruck senken können (z. B. Nitrate, trizyklische Antidepressiva, Anästhetika, akute Alkoholaufnahme, Baclofen, Alfuzosin, Doxazosin, Prazosin, Tamsulosin, Terazosin):

Es ist mit einer Potenzierung des Hypotonierisikos zu rechnen (siehe Abschnitt 4.2 für Diuretika).

Vasopressorische Sympathomimetika und andere Substanzen (z. B. Isoproterenol, Dobutamin, Dopamin, Epinephrin), die die antihypertensive Wirkung von Ramipril vermindern können:

Eine Überwachung des Blutdrucks wird empfohlen.

Allopurinol, Immunsuppressiva, Kortikosteroide, Procainamid, Zytostatika und andere Substanzen, die das Blutbild beeinflussen können:

Erhöhte Wahrscheinlichkeit hämatologischer Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4).

Lithiumsalze:

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

Ramipril/Amlodipin AbZ Hartkapseln

Antidiabetika einschließlich Insulin:

Es kann zu hypoglykämischen Reaktionen kommen. Eine Überwachung der Glukose im Blut wird empfohlen.

Nichtsteroidale Antiphlogistika und Acetylsalicylsäure:

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

Racecadotril:

Bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und NEP-Hemmern wie Racecadotril besteht möglicherweise ein erhöhtes Risiko für Angioödeme (siehe Abschnitt 4.4).

Im Zusammenhang mit AmlodipinWirkungen anderer Arzneimittel auf Amlodipin**CYP3A4-Hemmer:**

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

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

CYP3A4-Induktoren:

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

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

Dantrolen (Infusion):

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

Wirkungen von Amlodipin auf andere Arzneimittel

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

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

Tacrolimus:

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Amlodipin besteht das Risiko eines erhöhten Tacrolimusspiegels im Blut, der pharmakokinetische Mechanismus dieser Wechselwirkung ist jedoch noch nicht hinreichend 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.

mTOR(mechanistic target of Rapamycin)-Inhibitoren:

mTOR-Inhibitoren, wie z. B. Sirolimus, Temsirolimus und Everolimus, sind CYP3A-Substrate. Amlodipin ist ein schwacher CYP3A-Inhibitor. Amlodipin kann bei gleichzeitiger Anwendung mit mTOR-Inhibitoren die mTOR-Inhibitoren-Exposition erhöhen.

Ciclosporin:

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

Ramipril/Amlodipin AbZ Hartkapseln

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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

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

Schwangerschaft

Im Zusammenhang mit Ramipril

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

Es liegen keine endgültigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines teratogenen Risikos nach Anwendung von ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftstrimesters vor; ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Sofern ein Fortsetzen der ACE-Hemmer-Therapie nicht als notwendig erachtet wird, 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.

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 untersucht werden (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4).

Im Zusammenhang mit Amlodipin

Die Sicherheit von Amlodipin während einer Schwangerschaft ist nicht erwiesen.

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

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

Stillzeit

Im Zusammenhang mit Ramipril

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

Im Zusammenhang mit Amlodipin

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

Fertilität

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

Ramipril/Amlodipin AbZ Hartkapseln

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

Einige Nebenwirkungen (wie z. B. Symptome, die mit einer Blutdrucksenkung einhergehen, wie Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Ermüdung) können die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit des Patienten beeinträchtigen und stellen daher in Situationen, in denen diese Fähigkeiten von besonderer Wichtigkeit sind (z. B. bei Bedienen eines Fahrzeugs oder einer Maschine), eine Gefährdung dar.

Dies kann insbesondere zu Behandlungsbeginn oder bei Wechsel des Präparats der Fall sein. Es ist ratsam, nach Einnahme der ersten Dosis oder bei nachfolgenden Dosiserhöhungen für mehrere Stunden keine Fahrzeuge oder Maschinen zu bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

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

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

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen ist gemäß der folgenden Konvention definiert:

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

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

Systemorganklasse	Häufigkeit	Ramipril	Amlodipin
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich	Eosinophilie	
	Selten	Leukozytenzahl erniedrigt (einschließlich Neutropenie oder Agranulozytose), Erythrozytenzahl erniedrigt, Hämoglobin erniedrigt, Thrombozytenzahl erniedrigt	
	Sehr selten		Leukopenie, Thrombozytopenie
	Nicht bekannt	Knochenmarksversagen, Panzytopenie, hämolytische Anämie	
Erkrankungen des Immunsystems	Sehr selten		Allergische Reaktion
	Nicht bekannt	Anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen, antinukleäre Antikörper erhöht	
Endokrine Erkrankungen	Nicht bekannt	Syndrom der inadäquaten antidiuretischen Hormonsekretion (SIADH)	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Kalium im Blut erhöht	
	Gelegentlich	Anorexie, Appetit vermindert	
	Sehr selten		Hyperglykämie
	Nicht bekannt	Natrium im Blut erniedrigt	
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Depressive Verstimmung, Angst, Nervosität, Unruhe, Schlafstörung einschließlich Somnolenz	Schlaflosigkeit, Stimmungsveränderungen (einschließlich Angst), Depression
	Selten	Verwirrheitszustand	Verwirrtheit
	Nicht bekannt	Aufmerksamkeitsstörungen	
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen, Schwindelgefühl	Somnolenz, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen (insbesondere zu Beginn der Behandlung)

Ramipril/Amlodipin AbZ Hartkapseln

	Gelegentlich	Vertigo, Parästhesie, Ageusie, Geschmacksstörung	Tremor, Geschmacksstörung, Synkope, Hypoästhesie, Parästhesie
	Selten	Tremor, Gleichgewichtsstörung	
	Sehr selten		Erhöhter Muskeltonus, periphere Neuropathie
	Nicht bekannt	Zerebrale Ischämie einschließlich ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke, psychomotorische Fähigkeiten eingeschränkt, Brennen, Parosmie	Extrapyramidale Erkrankung
Augenerkrankungen	Häufig		Sehver schlechterung (einschließlich Doppeltsehen)
	Gelegentlich	Sehver schlechterung einschließlich verschwommenes Sehen	
	Selten	Konjunktivitis	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Gelegentlich		Tinnitus
	Selten	Hörstörung, Tinnitus	
Herzkrankungen	Häufig		Palpitationen
	Gelegentlich	Myokardiale Ischämie einschließlich Angina pectoris oder Myokardinfarkt, Tachykardie, Arrhythmie, Palpitationen, Ödem peripher	Arrhythmie (einschließlich Bradykardie, ventrikuläre Tachykardie und Vorhofflimmern)
	Sehr selten		Myokardinfarkt
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hypotonie, Orthostasesyndrom, Synkope	Hitzegefühl
	Gelegentlich	Hitzegefühl	Hypotonie
	Selten	Gefäßstenose, Hypoperfusion, Vaskulitis	
	Sehr selten		Vaskulitis
	Nicht bekannt	Raynaud-Syndrom	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Trockener Reizhusten, Bronchitis, Sinusitis, Dyspnoe	Dyspnoe
	Gelegentlich	Bronchospasmus einschließlich Verschlimmerung von Asthma, Schwellungen der Nasenschleimhaut	Husten, Rhinitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Gastrointestinale Entzündung, Verdauungsstörungen, abdominale Beschwerden, Dyspepsie, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen	Abdominalschmerz, Übelkeit, Dyspepsie, veränderte Stuhlgewohnheiten (einschließlich Diarrhoe und Obstipation)
	Gelegentlich	Pankreatitis (bei ACE-Hemmern sind in Ausnahmefällen auch Todesfälle berichtet worden), Pankreasenzyme erhöht, Angioödem des Dünndarms, Schmerzen im Oberbauch einschließlich Gastritis, Obstipation, Mundtrockenheit	Erbrechen, Mundtrockenheit
	Selten	Glossitis	
	Sehr selten		Pankreatitis, Gastritis, Zahnfleischhyperplasie
	Nicht bekannt	Stomatitis aphtosa	

Ramipril/Amlodipin AbZ Hartkapseln

Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Hepatische Enzyme und/oder Bilirubin konjugiert erhöht	
	Selten	Gelbsucht cholestatisch, hepatozelluläre Schädigung	
	Sehr selten		Hepatitis, Ikterus, Leberenzyme erhöht*
	Nicht bekannt	Akutes Leberversagen, cholestatische oder zytolytische Hepatitis (in Ausnahmefällen mit tödlichem Ausgang)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Ausschlag insbesondere makulo-papulös	
	Gelegentlich	Angioödem (in Ausnahmefällen kann eine Atemwegsobstruktion aufgrund von Angioödem zum Tod führen), Pruritus, Hyperhidrosis	Alopezie, Purpura, Hautverfärbung, Hyperhidrosis, Pruritus, Ausschlag, Exanthem, Urtikaria
	Selten	Dermatitis exfoliativa, Urtikaria, Onycholyse	
	Sehr selten	Lichtempfindlichkeitsreaktion	Angioödem, Erythema exsudativum multiforme, exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, Quincke-Ödem, Lichtempfindlichkeit
	Nicht bekannt	Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, Pemphigus, Verschlimmerung einer Psoriasis, psoriasiforme Dermatitis, pemphigoides oder lichenoides Exanthem oder Enanthem, Alopezie	Toxische epidermale Nekrolyse
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Häufig	Muskelspasmen, Myalgie	Knöchelschwellungen, Muskelkrämpfe
	Gelegentlich	Arthralgie	Arthralgie, Myalgie, Rückenschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Nierenfunktions-beeinträchtigung einschließlich akutes Nierenversagen, vermehrte Urinausscheidung, Verschlimmerung einer vorbestehenden Proteinurie, Blutharnstoff erhöht, Kreatinin im Blut erhöht	Störungen bei der Entleerung der Harnblase, Nykturie, Pollakisurie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich	Transiente erektile Impotenz, verminderte Libido	Impotenz, Gynäkomastie
	Nicht bekannt	Gynäkomastie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig		Ödem
	Häufig	Brustkorbschmerz, Ermüdung	Ermüdung, Asthenie
	Gelegentlich	Fieber	Brustkorbschmerz, Schmerzen, Unwohlsein
	Selten	Asthenie	
Untersuchungen	Gelegentlich		Gewichtszunahme oder -abnahme

*in den meisten Fällen mit Cholestase

Kinder und Jugendliche

Im Rahmen von zwei klinischen Studien wurde die Sicherheit von Ramipril bei 325 Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 16 Jahren untersucht. Während die Art und der Schweregrad der Nebenwirkungen denen bei Erwachsenen gleichen, ist die Häufigkeit der folgenden Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen höher:

Ramipril/Amlodipin AbZ Hartkapseln

- Tachykardie, Nasenverstopfung und Rhinitis: „häufig“ (also $\geq 1/100$, $< 1/10$) bei Kindern und Jugendlichen und „gelegentlich“ (also $\geq 1/1.000$, $< 1/100$) bei Erwachsenen.
- Konjunktivitis: „häufig“ (also $\geq 1/100$, $< 1/10$) bei Kindern und Jugendlichen und „selten“ (also $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) bei Erwachsenen.
- Tremor und Urtikaria: „gelegentlich“ (also $\geq 1/1.000$, $< 1/100$) bei Kindern und Jugendlichen und „selten“ (also $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) bei Erwachsenen.

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Zusammenhang mit Ramipril

Zu den Symptomen einer ACE-Hemmer-Überdosierung können exzessive periphere Vasodilatation (mit deutlicher Hypotonie oder Schock), Bradykardie, Elektrolytstörungen und Nierenversagen gehören. Der Patient muss engmaschig überwacht werden; die Behandlung erfolgt symptomatisch und unterstützend. Empfohlen werden eine primäre Entgiftung (Magenspülung, Gabe von Adsorbentien) und Maßnahmen zur Wiederherstellung der hämodynamischen Stabilität wie z. B. die Verabreichung von Alpha-1-Adrenergika oder von Angiotensin II (Angiotensinamid). Ramipilat, der aktive Metabolit von Ramipril, lässt sich per Hämodialyse nur schwer aus dem Blutkreislauf entfernen.

Im Zusammenhang mit Amlodipin

Mit absichtlichen Überdosierungen beim Menschen gibt es nur begrenzte Erfahrungen.

Symptome

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

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

Behandlung

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

Zur Wiederherstellung des Gefäßtonus und des Blutdrucks kann die Gabe eines Vasokonstriktors erwogen werden, sofern keine Kontraindikation vorliegt. Um dem Kalziumkanalblock entgegenzuwirken, kann die intravenöse Gabe von Kalziumglukonat hilfreich sein.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System; ACE-Hemmer, Kombinationen; ACE-Hemmer und Calciumkanalblocker.

ATC-Code: C09BB07

Ramipril/Amlodipin AbZ Hartkapseln

Ramipril

Wirkmechanismus

Ramiprilat, der aktive Metabolit des Prodrugs Ramipril, hemmt das Enzym Dipeptidylcarboxypeptidase I (Synonyme: Angiotensin-converting-Enzym, Kininase II). Im Plasma und im Gewebe katalysiert dieses Enzym die Umwandlung von Angiotensin I in die vasokonstriktive Substanz Angiotensin II sowie den Abbau der vasodilatorischen Substanz Bradykinin. Durch die verminderte Bildung von Vasodilatation und Hemmung von Bradykinin kommt es zur Gefäßdilatierung.

Da Angiotensin II auch die Freisetzung von Aldosteron stimuliert, bewirkt Ramiprilat außerdem eine verminderte Aldosteronausschüttung. Das durchschnittliche Ansprechen auf die Monotherapie mit ACE-Hemmern ist bei schwarzen (afro-karibischen) Hypertonikern (für gewöhnlich Hypertonie-Patienten mit geringem Reninspiegel) geringer als bei nicht schwarzen Patienten.

Pharmakodynamische Wirkungen

Antihypertensive Eigenschaften:

Die Verabreichung von Ramipril führt zu einer deutlichen Verminderung des peripheren arteriellen Widerstands. Im Allgemeinen bewirkt es keine größeren Veränderungen im renalen Plasmafluss und der glomerulären Filtrationsrate. Die Verabreichung von Ramipril an Hypertonie-Patienten führt zu einer Senkung des Blutdrucks im Liegen und Stehen ohne kompensatorischen Anstieg der Herzfrequenz. Bei den meisten Patienten tritt die antihypertensive Wirkung einer einzelnen Dosis 1 bis 2 Stunden nach der oralen Verabreichung ein. Das Wirkmaximum einer einzelnen Dosis wird im Allgemeinen 3 bis 6 Stunden nach der oralen Verabreichung erreicht. Die antihypertensive Wirkung einer einzelnen Dosis hält im Allgemeinen 24 Stunden an.

Die maximale antihypertensive Wirkung einer Dauerbehandlung mit Ramipril stellt sich im Allgemeinen nach 3 bis 4 Wochen ein. Es hat sich erwiesen, dass die antihypertensive Wirkung in einer Langzeittherapie von 2 Jahren aufrechterhalten werden kann. Ein plötzliches Absetzen von Ramipril führt nicht zu einem schnellen und exzessiven Blutdruckanstieg (Rebound-Effekt).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen

Im Rahmen einer placebokontrollierten Präventionsstudie (HOPE-Studie) wurde Ramipril bei 9.200 Patienten zur Standardtherapie hinzugegeben. In die Studie wurden Patienten mit erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen nach atherosklerotischer Herzkreislauferkrankung (koronare Herzkrankheit, Schlaganfall oder periphere Gefäßerkrankung in der Anamnese) oder mit Diabetes mellitus mit mindestens einem zusätzlichen Risikofaktor (nachgewiesene Mikroalbuminurie, Hypertonie, erhöhtes Gesamtcholesterin, niedriges HDL-Cholesterin oder Zigarettenkonsum) eingeschlossen.

Die Studie zeigte, dass Ramipril die Inzidenzen von Myokardinfarkten und kardiovaskulär bedingten und nach Schlaganfall auftretenden Todesfällen, sowohl als einzelne Ursache als auch in Kombination, senkt (primäre kombinierte Ereignisse).

Tabelle 1: Die HOPE-Studie: Hauptergebnisse

	Ramipril %	Placebo %	Relatives Risiko (95%-Konfidenzintervall)	P-Wert
Alle Patienten	n = 4.645	n = 4.652		
Primäre kombinierte 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
Kardiovaskulärer Tod	6,1	8,1	0,74 (0,64-0,87)	< 0,001
Schlaganfall	3,4	4,9	0,68 (0,56-0,84)	< 0,001
Sekundäre Endpunkte				
Tod jedweder Ursache	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005
Revaskularisierung notwendig	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
Mit Diabetes assoziierte Komplikationen	6,4	7,6	0,84 (0,72-0,98)	0,03

Ramipril/Amlodipin AbZ Hartkapseln

In der MICRO-HOPE-Studie, einer Substudie der HOPE-Studie, wurde bei 3.577 Patienten von mindestens 55 Jahren (ohne Höchstbegrenzung), von denen die Mehrheit Typ-2-Diabetiker war (und mindestens einen weiteren kardiovaskulären Risikofaktor aufwies), mit normalem oder erhöhtem Blutdruck, die Wirkung der zusätzlichen Gabe von Ramipril zur aktuellen medizinischen Behandlung im Vergleich zu Placebo untersucht.

Die Primäranalyse zeigte, dass 117 (6,5 %) der Ramipril-Probanden und 149 (8,4 %) der mit Placebo behandelten Probanden eine offene Nephropathie entwickelten. Dies entspricht einer RRR von 24 %, 95 %-KI [3-40], $p = 0,027$.

Doppelte Blockierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

In zwei großen, randomisierten, kontrollierten Studien, ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial, laufende Studie zum globalen Endpunkt von Telmisartan alleine und in Kombination mit Ramipril) und VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes, Studie des Veteranenamts zu Nephropathie bei Diabetes), wurde die Anwendung der Kombination aus einem ACE-Hemmer und einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten untersucht.

An der Studie ONTARGET nahmen Patienten teil, bei denen bereits kardiovaskuläre oder zerebrovaskuläre Erkrankungen oder aber Diabetes mellitus Typ 2 mit Anzeichen von Endorganschäden vorlagen. An der Studie VA NEPHRON-D nahmen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie teil.

Diese Studien ergaben keine signifikante positive Wirkung auf renale und/oder kardiovaskuläre Erkrankungen und die Mortalität, es wurde aber ein erhöhtes Risiko von Hyperkaliämie, akuter Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet. Aufgrund der Ähnlichkeit bei den pharmakodynamischen Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch relevant für andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten.

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

In der Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints, Aliskiren bei Typ-2-Diabetes mit Herz-Kreislauf- und Nierenerkrankungen als Endpunkten) sollten die Vorteile einer Verabreichung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten an Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und chronischer Nephropathie, kardiovaskulärer Erkrankung oder beidem geprüft werden. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Nebenwirkungsrisikos vorzeitig abgebrochen. Sowohl kardiovaskulärer Tod als auch Schlaganfall waren in der Aliskiren-Gruppe häufiger als in der Placebo-Gruppe. Dasselbe galt auch für die besonders interessierenden unerwünschten Ereignisse und schweren unerwünschten Ereignisse Hyperkaliämie, Hypotonie und Nierenfunktionsstörungen.

Kinder und Jugendliche

In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie wurden 244 hypertensive (73 % primäre Hypertonie) Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 16 Jahren einer Behandlung mit Ramipril in niedriger, mittlerer oder hoher Dosis zugewiesen zur Erzeugung von Plasmakonzentrationen von Ramiprilat, die auf Basis des Körpergewichts denen bei Erwachsenen mit den Dosen 1,25 mg, 5 mg und 20 mg entsprachen. Nach 4 Wochen erwies sich Ramipril als unwirksam hinsichtlich des Endpunkts der Senkung des systolischen Blutdrucks, in höchster Dosierung war eine Senkung des diastolischen Blutdrucks zu beobachten. Sowohl in mittlerer als auch hoher Dosierung führte Ramipril eine signifikante Reduktion sowohl des systolischen als auch des diastolischen Blutdrucks bei Kindern mit bestätigter Hypertonie herbei.

Diese Wirkung konnte hingegen in einer 4-wöchigen Dosis-eskalierenden, randomisierten, doppelblinden Entzugsstudie mit 218 pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis 16 Jahren (75 % primäre Hypertonie) nicht beobachtet werden, in der sowohl diastolischer als auch systolischer Blutdruck dezent sanken, sich die Werte jedoch nicht statistisch signifikant den Ausgangswerten annäherten. Dabei wurden alle drei Dosierungen [niedrige Dosis (0,625 mg – 2,5 mg), mittlere Dosis (2,5 mg – 10 mg) oder hohe Dosis (5 mg – 20 mg)] von Ramipril auf Basis des Körpergewichts getestet. Ramipril zeigte keine lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung in der Population der Kinder und Jugendlichen.

Amlodipin

Wirkmechanismus

Amlodipin ist ein Kalziumionen-Zuflusshemmer aus der Gruppe der Dihydropyridine (langsamer Kanalblocker oder Kalziumantagonist) und hemmt den Einstrom von Kalziumionen durch die Membranen von Muskelzellen der glatten Herz- und Gefäßmuskulatur.

Der Mechanismus der antihypertensiven Wirkung von Amlodipin beruht auf einer direkten Relaxierung der glatten Gefäßmuskulatur. Der genaue Mechanismus der entlastenden Wirkung von Amlodipin bei Angina pectoris ist noch nicht vollständig geklärt, aber die folgenden beiden Wirkungen von Amlodipin auf die ischämische Gesamtbelastung sind bekannt:

1. Amlodipin erweitert die peripheren Arteriolen und senkt dadurch den peripheren Gesamtwiderstand (Nachlast) für die Herztätigkeit. Da die Herzfrequenz dabei stabil bleibt, senkt diese Entlastung des Herzens den Energieverbrauch und den Sauerstoffbedarf des Myokards.

Ramipril/Amlodipin AbZ Hartkapseln

2. Zum Wirkmechanismus von Amlodipin gehört vermutlich auch die Erweiterung der Koronararterien und -arteriolen sowohl in normalen als auch in ischämischen Bereichen. Diese Erweiterung verbessert die Sauerstoffversorgung des Myokards bei Patienten mit Koronararterienspasmus (Prinzmetal- oder vasospastische Angina).

Bei Hypertonie-Patienten bewirkt die einmal tägliche Anwendung eine signifikante Blutdrucksenkung sowohl im Liegen als auch im Stehen über den gesamten 24-Stunden-Zeitraum. Aufgrund des langsamen Wirkungseintritts gehört akute Hypotonie nicht zu den Begleiterscheinungen der Anwendung von Amlodipin.

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

Anwendung bei Patienten mit Herzinsuffizienz

In einer langfristigen, placebo-kontrollierten Studie (PRAISE-2) mit Amlodipin bei Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen III und IV ohne klinische Symptome oder objektive Befunde einer zugrundeliegenden ischämischen Erkrankung, die auch 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 Lungenödem in Verbindung gebracht.

ALLHAT-Studie zur Vermeidung von Myokardinfarkt (ALLHAT)

Um neuere Therapieansätze zu vergleichen, wurden die Auswirkungen auf Mortalität und Morbidität in einer randomisierten doppelblinden Studie „Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial“ (Antihypertensive und lipidsenkende Therapie zur Vorbeugung vor Herzinfarkt, ALLHAT) untersucht: Täglich 2,5 bis 10 mg Amlodipin (Kalziumkanalblocker) oder 10 bis 40 mg Lisinopril (ACE-Hemmer) als Erstlinientherapie im Vergleich zu täglich 12,5 bis 25 mg Chlortalidon (Thiaziddiuretikum) bei leichter bis mittelschwerer Hypertonie. In diese Studie wurden insgesamt 33.357 Hypertoniepatienten ab einem Alter von 55 Jahren eingeschlossen und im Mittel 4,9 Jahre lang beobachtet. Sie hatten mindestens einen zusätzlichen Risikofaktor für koronare Herzkrankheiten, darunter Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Anamnese (> 6 Monate vor Einschluss in die Studie) oder andere nachgewiesene atherosklerotische Herzkreislauferkrankung (insgesamt 51,5 %), Typ-2-Diabetes (36,1 %), HDL-C < 35 mg/dl (11,6 %), durch EKG oder Echokardiographie bestätigte Linksherzhypertrophie (20,9 %), Zigarettenraucher (21,9 %). Der primäre Endpunkt war zusammengesetzt aus Tod durch koronare Herzkrankheit und nicht tödlichem Myokardinfarkt. Zwischen der Amlodipin-Therapie und der Chlortalidon-Therapie ergab sich hinsichtlich des primären Endpunkts kein signifikanter Unterschied: RR 0,98; 95 %-KI (0,90-1,07); p = 0,65.

Bei den sekundären Endpunkten war die Häufigkeit von Herzinsuffizienz (Bestandteil eines zusammengesetzten kardiovaskulären Endpunkts) in der Amlodipin-Gruppe im Vergleich mit der Chlortalidon-Gruppe signifikant höher (10,2 % vs. 7,7 %, RR 1,38, 95 %-KI [1,25-1,52], p < 0,001). Bei der Gesamtmortalität gab es jedoch zwischen der Amlodipin-Therapie und der Chlortalidon-Therapie keine signifikanten Unterschiede: RR 0,96; 95 %-KI (0,89-1,02); p = 0,20.

Kinder und Jugendliche (ab 6 Jahren)

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

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

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für *Ramipril/Amlodipin AbZ* eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen im zugelassenen Anwendungsgebiet gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ramipril

Resorption

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

Ramipril/Amlodipin AbZ Hartkapseln

Verteilung

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

Biotransformation

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

Elimination

Die Ausscheidung der Metaboliten erfolgt vorwiegend renal. Die Ramiprilat-Plasmakonzentrationen nehmen polyphasisch ab. Aufgrund der starken, sättigungsfähigen Bindung an ACE und der langsamen Abspaltung vom Enzym zeigt Ramiprilat bei sehr niedrigen Plasmakonzentrationen eine verlängerte terminale Eliminationsphase. Die effektive Halbwertszeit von Ramiprilat beträgt nach wiederholter einmal täglicher Gabe von 5 bis 10 mg Ramipril 13 bis 17 Stunden, bei der Gabe von niedrigeren Dosen (1,25 bis 2,5 mg) noch länger. Dieser Unterschied beruht auf der Sättigungskapazität der Enzym-Ramiprilat-Bindung.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.2)

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

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2)

Bei Patienten mit Beeinträchtigung der Leberfunktion verzögert sich die Aktivierung von Ramipril zu Ramiprilat aufgrund der geringeren Aktivität von hepatischen Esterasen. Diese Patienten weisen erhöhte Ramipril-Serumspiegel auf. Die Spitzenkonzentrationen von Ramiprilat sind bei diesen Patienten jedoch nicht anders als bei Lebergesunden.

Stillzeit

Nach oraler Verabreichung einer Einzeldosis Ramipril konnten in der Muttermilch keine nachweisbare Konzentration an Ramipril und seiner Metaboliten nachgewiesen werden. Die Wirkung von wiederholten Dosen ist jedoch nicht bekannt.

Kinder und Jugendliche

Bei 30 hypertensiven Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 16 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg wurde das pharmakokinetische Profil von Ramipril untersucht. Nach der Gabe der Dosen von 0,05 bis 0,2 mg/kg wurde Ramipril schnell und weitgehend zu Ramiprilat verstoffwechselt. Plasmaspitzenkonzentrationen von Ramipril wurden innerhalb von 2 bis 3 Stunden erreicht.

Die Ramiprilat-Clearance korrelierte stark mit dem jeweils protokollierten Körpergewicht ($p < 0,01$) sowie der Dosis ($p < 0,001$). Clearance und Verteilungsvolumen stiegen mit steigendem Kindesalter in jeder Dosisgruppe. Bei der Dosis von 0,05 mg/kg bei Kindern wurde eine Exposition erzielt, die der von mit 5 mg Ramipril behandelten Erwachsenen ähnelt. Die Dosis von 0,2 mg/kg bei Kindern resultierte in einer höheren Exposition als die bei Erwachsenen, die mit der höchstens empfohlenen Dosis von 10 mg täglich erreicht wird.

Amlodipin

Resorption, Verteilung, Plasmaeiweißbindung

Nach oraler Einnahme therapeutischer Dosen wird Amlodipin gut resorbiert, wobei Spitzenkonzentrationen im Blut nach 6 bis 12 Stunden erreicht werden. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt schätzungsweise 64 bis 80 %. Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 21 l/kg. *In vitro* konnte gezeigt werden, dass etwa 97,5 % des zirkulierenden Amlodipins an Plasmaeiweiße 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 größtenteils in der Leber zu inaktiven Metaboliten verstoffwechselt. Im Urin werden 10 % der unveränderten Substanz sowie 60 % der Metaboliten ausgeschieden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Zur Anwendung von Amlodipin bei Patienten mit Beeinträchtigung der Leber liegen nur sehr begrenzte klinische Daten vor. Patienten mit Leberinsuffizienz 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 ähnlich. Bei älteren Patienten scheint die Amlodipin-Clearance herabgesetzt zu sein, was zu einer Erhöhung der AUC und der Eliminationshalbwertszeit führt. Die Erhöhung der AUC und der Eliminationshalbwertszeit bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz entsprach den Erwartungen in Bezug auf die untersuchte Altersgruppe.

Ramipril/Amlodipin AbZ Hartkapseln

Kinder und Jugendliche

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Im Zusammenhang mit Ramipril

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

Studien mit chronischer oraler Verabreichung wurden an Ratten, Hunden und Affen durchgeführt. Anzeichen einer Elektrolytverschiebung im Plasma und Veränderungen des Blutbilds wurden bei allen 3 Spezies gefunden. Als Auswirkung der pharmakodynamischen Aktivität von Ramipril kam es ab Dosen von 250 mg/kg/Tag zu einer erheblichen Vergrößerung des juxtaglomerulären Apparats beim Hund und Affen. Dosen von 2, 2,5 und 8 mg/kg/Tag wurden von Ratte, Hund bzw. Affe ohne schädliche Wirkungen toleriert. Bei sehr jungen Ratten wurde eine irreversible Nierenschädigung nach einmaliger Ramipril-Gabe beobachtet. Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität an der Ratte, am Kaninchen und am Affen erbrachten keine teratogenen Eigenschaften. Fertilitätsstörungen bei männlichen und weiblichen Ratten wurden nicht beobachtet. Eine Verabreichung von Ramipril an weibliche Ratten während der Fetalperiode und Laktationszeit führt bei den Nachkommen ab Dosen von 50 mg/kg KG/Tag zu nicht reversiblen Schädigungen der Nieren (Nierenbeckendilatation). Ausführliche Mutagenitätsuntersuchungen in mehreren Systemen erbrachten keinen Hinweis auf mutagene oder genotoxische Eigenschaften von Ramipril.

Im Zusammenhang mit Amlodipin

Reproduktionstoxizität:

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

Beeinträchtigung der Fertilität:

Bei Dosierungen bis zu 10 mg/kg/Tag (das 8-fache* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/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 Spermiedichte und eine Verringerung reifer Spermatozoen und Sertoli-Zellen gefunden.

Kanzerogenität, Mutagenität:

Bei Ratten und Mäusen, die über zwei Jahre Amlodipin in Tagesdosen von 0,5, 1,25 und 2,5 mg/kg im Futter erhielten, ergaben sich keine Hinweise auf Kanzerogenität. Die höchste Dosis (für Mäuse eine ähnlich hohe und für Ratten das Doppelte* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/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 Chromosomen-Niveau.

*Ausgehend von einem 50 kg schweren Patienten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Mikrokristalline Cellulose

Calciumhydrogenphosphat

Vorverkleisterte Maisstärke

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)

Natriumstearyl fumarat (Ph.Eur.)

Ramipril/Amlodipin AbZ Hartkapseln

Kapselhülle

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172) (nur Ramipril/Amlodipin AbZ 10 mg/10 mg Hartkapseln)

Eisen(II,III)-oxid (E 172) (nur Ramipril/Amlodipin AbZ 10 mg/10 mg Hartkapseln)

Eisen(III)-oxid (E 172)

Titandioxid (E 171)

Gelatine

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 zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PA/Aluminium/PVC/Aluminium-Blisterpackungen.

Packungsgrößen: 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 Hartkapseln

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

AbZ-Pharma GmbH

Graf-Arco-Str. 3

89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Ramipril/Amlodipin AbZ 2,5 mg/5 mg Hartkapseln: 99414.00.00

Ramipril/Amlodipin AbZ 5 mg/5 mg Hartkapseln: 99415.00.00

Ramipril/Amlodipin AbZ 5 mg/10 mg Hartkapseln: 99417.00.00

Ramipril/Amlodipin AbZ 10 mg/5 mg Hartkapseln: 99418.00.00

Ramipril/Amlodipin AbZ 10 mg/10 mg Hartkapseln: 99419.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 24. Mai 2018

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 4. Januar 2022

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2022

Ramipril/Amlodipin AbZ Hartkapseln



11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig