

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Tonotec® HCT 5 mg/5 mg/12,5 mg Hartkapseln
 Tonotec® HCT 5 mg/5 mg/25 mg Hartkapseln
 Tonotec® HCT 10 mg/5 mg/25 mg Hartkapseln
 Tonotec® HCT 10 mg/10 mg/25 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Tonotec HCT 5 mg/5 mg/12,5 mg Hartkapseln

Eine Kapsel enthält 5 mg Ramipril, 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Tonotec HCT 5 mg/5 mg/25 mg Hartkapseln

Eine Kapsel enthält 5 mg Ramipril, 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 25 mg Hydrochlorothiazid.

Tonotec HCT 10 mg/5 mg/25 mg Hartkapseln

Eine Kapsel enthält 10 mg Ramipril, 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 25 mg Hydrochlorothiazid.

Tonotec HCT 10 mg/10 mg/25 mg Hartkapseln

Eine Kapsel enthält 10 mg Ramipril, 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 25 mg Hydrochlorothiazid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Tonotec HCT 5 mg/5 mg/12,5 mg Hartkapseln

Kapsel mit pinkfarbenem undurchsichtigem Kapseloberteil und hellgrauem undurchsichtigem Kapselunterteil

Tonotec HCT 5 mg/5 mg/25 mg Hartkapseln

Kapsel mit pinkfarbenem undurchsichtigem Kapseloberteil und elfenbeinfarbenem undurchsichtigem Kapselunterteil

Tonotec HCT 10 mg/5 mg/25 mg Hartkapseln

Kapsel mit violetter undurchsichtigem Kapseloberteil und gelbem undurchsichtigem Kapselunterteil

Tonotec HCT 10 mg/10 mg/25 mg Hartkapseln

Kapsel mit braunem undurchsichtigem Kapseloberteil und karamellfarbenem undurchsichtigem Kapselunterteil

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Tonotec HCT ist angezeigt als Substitutivonstherapie zur Behandlung der Hypertonie bei Erwachsenen, deren Blutdruck ausreichend durch die gleichzeitige Einnahme der Einzelpräparate in der gleichen Dosisstärke wie in der Kombination kontrolliert wird (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Tagesdosis ist 1 Kapsel der verordneten Stärke.

Tonotec HCT kann vor, während oder nach einer Mahlzeit eingenommen werden, da die Aufnahme von Nahrung seine Bioverfügbarkeit nicht verändert (siehe Abschnitt 5.2). Die Einnahme des Kombinationspräparates eignet sich nicht zur Initialtherapie.

Patienten, bei denen eine Behandlung mit Ramipril, Amlodipin und einem Diuretikum gleichzeitig eingeleitet wird, können eine symptomatische Hypotonie entwickeln.

Ist eine Dosisanpassung erforderlich, sollte diese ausschließlich mit den Monokomponenten vorgenommen werden. Nach Einstellung der geeigneten Dosen ist die Umstellung auf ein neues Kombinationspräparat möglich.

Besondere Patientengruppen

Mit Diuretika behandelte Patienten

Bei Patienten, die mit Diuretika behandelt werden, ist Vorsicht geboten, da es bei diesen Patienten zu Flüssigkeits- und/oder Salzverlust kommen kann. Die Nierenfunktion und der Serumkaliumspiegel sollten kontrolliert werden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Tonotec HCT sollte bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht angewendet werden, da die Menge der Komponente Ramipril die bei dieser Erkrankung zulässige Höchstdosis übersteigt.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Um die optimale Anfangs- und Erhaltungsdosis bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zu finden, sollte die für den Patienten geeignete Dosis durch separate Titration der Dosis der einzelnen Komponenten Ramipril, Amlodipin und Hydrochlorothiazid angepasst werden (bezüglich der Details, siehe die Fachinformation für das jeweilige Monokomponentenpräparat). Die tägliche Dosis von Tonotec HCT bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollte sich an der Kreatinin-Clearance orientieren.

– Bei einer Kreatinin-Clearance von ≥ 60 ml/min beträgt die Tageshöchstdosis von Tonotec HCT 10 mg/10 mg/25 mg.

– Bei einer Kreatinin-Clearance von 30–60 ml/min beträgt die Tageshöchstdosis von Tonotec HCT 5 mg/10 mg/25 mg.

– Tonotec HCT darf bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate (GFR) < 30 ml/min/1,73 m²) nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

– Bei Hämodialysepatienten beträgt die Tageshöchstdosis 5 mg/10 mg/25 mg. Das Arzneimittel sollte einige Stunden nach Durchführung der Hämodialyse verabreicht werden.

Während der Behandlung mit Tonotec HCT sollte eine regelmäßige Kontrolle der Nierenfunktion und der Serumkaliumkonzentration erfolgen. Falls sich die Nierenfunktion verschlechtert, ist die Behandlung mit Tonotec HCT abzubrechen und stattdessen sind die Einzelkomponenten in entsprechend angepasster Dosierung zu verabreichen.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist Vorsicht einschließlich häufiger Blutdruckkontrollen geboten, da für diese Patientengruppe nur begrenzte Daten vorliegen. Dies gilt insbesondere bei Verabreichung der Höchstdosis von Tonotec HCT von 10 mg/10 mg/25 mg. Die Umstellung auf Tonotec HCT sollte mit der geringsten erhältlichen Dosis der Komponenten Ramipril und Amlodipin der dafür geeigneten älteren Bluthochdruck-Patienten (siehe Abschnitt 4.1) durchgeführt werden.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Tonotec HCT bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen, da keine ausreichenden Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit vorliegen.

Art der Anwendung

Tonotec HCT sollte einmal täglich zur selben Tageszeit zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Hartkapseln dürfen nicht zerkaut oder zerstoßen werden. Die Hartkapseln sollten nicht mit Grapefruitsaft eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Angioödem in der Vorgeschichte (hereditär, idiopathisch oder früheres Angioödem aufgrund der Einnahme von ACE-Hemmern (ACE = Angiotensin Converting Enzyme) oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten)
- Schock (einschließlich kardiogenem Schock)
- zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- extrakorporale Behandlungen, bei denen es zu einem Kontakt zwischen Blut und negativ geladenen Oberflächen kommt (siehe Abschnitt 4.5)
- signifikante beidseitige Nierenarterienstenose oder einseitige Nierenarterienstenose bei nur einer funktionsfähigen Niere
- schwere Einschränkung der Nierenfunktion mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min
- Anurie
- Patienten in hypotensivem oder hämodynamisch instabilem Zustand
- refraktäre Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypercalcämie und symptomatische Hyperurikämie
- Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (z. B. höhergradige Aortenstenose)
- Kombination mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIAs) bei Patienten mit diabetischer Nephropathie (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)
- gleichzeitige Anwendung mit Sacubitril/Valsartan (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)
- Die gleichzeitige Anwendung von Tonotec HCT 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).
- Überempfindlichkeit gegen Amlodipin oder andere Dihydropyridin-Calciumkanalblocker, Ramipril oder andere ACE-Hemmer, Hydrochlorothiazid oder andere Thiazid-Diuretika, Sulfonamide oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Einschränkung der Leberfunktion

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Besondere Patientengruppen

Schwangerschaft

Eine Behandlung mit ACE-Hemmern wie Ramipril oder Angiotensin-II-Antagonisten (AIIIRAs) 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/AIIIRAs ist zwingend erforderlich. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit ACE-Hemmern/AIIIRAs unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Patienten mit hohem Hypotonierisiko

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

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

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

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

Patienten mit dem Risiko einer Myokard- oder Zerebralschämie bei akuter Hypotonie

In der Anfangsphase der Behandlung muss der Patient sorgfältig ärztlich überwacht werden.

Patienten mit Herzinsuffizienz

Bei der Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz ist Vorsicht geboten. In einer plazebokontrollierten Langzeitstudie gab es im Vergleich zur Placebogruppe bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klassen III und IV) unter Amlodipin vermehrte Berichte von Lungenödemen (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

Tonotec HCT sollte bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht angewendet werden, da die Menge der Komponente Ramipril die bei dieser Erkrankung zulässige Tageshöchstdosis (2,5 mg) übersteigt.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die Nierenfunktion sollte vor und während der Behandlung mit Tonotec HCT 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). Thiazid-Diuretika können bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz eine Azotämie auslösen. Wird Tonotec HCT bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion angewendet, empfiehlt sich eine regelmäßige Überwachung der Serumelektrolyte (einschließlich Kalium) sowie des Kreatinin- und des Harnsäurespiegels im Serum. Tonotec HCT ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion, bei einer beidseitigen Nierenarterienstenose oder einer einseitigen Nierenarterienstenose bei nur einer funktionsfähigen Niere. Dieses Arzneimittel wird auch im Fall einer einzelnen funktionsfähigen Niere oder bei Hypokaliämie nicht empfohlen. Insbesondere bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz oder nach Nierentransplantation besteht das Risiko einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion.

Ältere Patienten

Siehe Abschnitt 4.2.

Operationen

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

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

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

Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, sollte sie 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.

Angioödem

Bei Patienten unter ACE-Hemmern, einschließlich Ramipril, wurde über das Auftreten von Angioödem berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Das Risiko für das Auftreten von Angioödem (z. B. Schwellung der Atemwege oder der Zunge, mit oder ohne Beeinträchtigung der Atemwege) kann bei Patienten erhöht sein, die gleichzeitig mit mTOR-(mammalian target of rapamycin) Inhibitoren (z. B. Temsirolimus, Everolimus, Sirolimus), Vildagliptin oder Nephilysin-(NEP)-Inhibitoren (wie z. B. Racecadotril) behandelt werden. Aufgrund eines erhöhten Risikos eines Angioödems ist die Kombination von Ramipril mit Sacubitril/Valsartan kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Bei Auftreten eines Angioödems ist die Behandlung abzubrechen.

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

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

Akute Atemwegstoxizität

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

Anaphylaktische Reaktionen während einer Hyposensibilisierung

Unter ACE-Hemmern 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.

Veränderung der Serumelektrolytspiegel

Bei einigen Patienten unter ACE-Hemmern, wie Ramipril, wurde das Auftreten einer Hyperkaliämie beobachtet. Zu Patienten, bei denen das Risiko einer Hyperkaliämie besteht, gehören Patienten mit Niereninsuffizienz, Ältere (> 70 Jahre), Patienten mit nicht oder unzureichend behandeltem Diabetes mellitus oder Patienten, die Kaliumsalze, kaliumsparende Diuretika und andere Wirkstoffe, die das Serumkalium erhöhen,

anwenden, ebenso Patienten mit Zuständen wie Dehydratation, akute Herzdekompensation oder metabolische Acidose. Wenn eine gleichzeitige Einnahme der oben genannten Substanzen angebracht ist, wird die regelmäßige Kontrolle des Serumkaliums empfohlen (siehe Abschnitt 4.5). 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.

Die Behandlung mit Tonotec HCT sollte erst nach Korrektur einer bestehenden Hypokaliämie und einer evtl. gleichzeitig vorliegenden Hypomagnesiämie begonnen werden. Thiazid-Diuretika können eine Hypokaliämie auslösen oder eine bestehende Hypokaliämie verstärken. Thiazid-Diuretika sollten mit Vorsicht bei Patienten mit Erkrankungen, die einen verstärkten Kaliumverlust bedingen wie z. B. Nephropathien mit Salzausscheidung und eine prärenale (kardiogene) Verschlechterung der Nierenfunktion, angewendet werden.

Bei einigen Risikogruppen muss der Gefahr des Auftretens einer Hypokaliämie (< 3,5 mmol/l) vorgebeugt werden. Hierzu zählen z. B. ältere und/oder mangelernährte und/oder polymedikamentös behandelte Patienten, zirrhotische Patienten mit Ödem und Aszites sowie Patienten mit koronarer und kardialer Insuffizienz. Eine Hypokaliämie erhöht die kardiale Toxizität von Digitalis und damit das Risiko für Herzrhythmusstörungen.

Patienten mit einem verlängertem QT-Intervall im EKG, gleichgültig ob genetischen oder medikamentösen Ursprungs, sind ebenfalls gefährdet. Hypokaliämie (sowie Bradykardie) wirkt dann als ein Faktor, der schwere Arrhythmien begünstigt, insbesondere Torsade-de-Pointes mit potenziell tödlichem Verlauf. Dies gilt vor allem bei vorliegender Bradykardie.

Der Ausgleich einer Hypokaliämie und einer möglichen begleitenden Hypomagnesiämie vor Beginn der Behandlung mit Thiaziden wird empfohlen.

Die erste Kontrolle des Plasmakaliumspiegels muss während der ersten Woche nach Behandlungsbeginn erfolgen. Danach wird eine regelmäßige Überwachung des Serumkaliumspiegels empfohlen. Der Elektrolythaushalt, insbesondere der Kaliumspiegel, sollte bei allen Patienten, die Thiazid-Diuretika erhalten, überwacht werden. Bei chronischer Behandlung sollte bei Behandlungsbeginn der Kaliumspiegel bestimmt werden. Abhängig von den Risikofaktoren kann eine Kontrolle nach 3–4 Wochen erwogen werden. Anschließend sind regelmäßige Kontrollen empfehlenswert, insbesondere bei Risikopatienten.

Der Serumnatriumspiegel sollte vor Beginn der Behandlung und danach in regelmäßigen Zeitabständen überwacht werden. Thiazid-Diuretika können eine Hyponatriämie auslösen oder eine bestehende Hyponatriämie verstärken. Bei Patienten mit schwerem Natrium- oder Volumenmangel wie solchen, die hohe Diuretikadosen erhalten, kann in seltenen Fällen nach Beginn der

Behandlung mit Hydrochlorothiazid eine symptomatische Hypotonie auftreten.

Die Abnahme des Plasmanatriums kann anfangs asymptomatisch sein, weshalb eine regelmäßige Überwachung essenziell ist. Bei Risikogruppen sollte sie noch häufiger durchgeführt werden, insbesondere bei älteren oder mangelernährten und zirrhotischen Patienten (siehe Abschnitte 4.8 und 4.9).

In Einzelfällen wurde eine Hyponatriämie mit neurologischen Begleitsymptomen (Übelkeit, progressive Desorientierung und Apathie) beobachtet. Thiazid-Diuretika sollten nur nach Ausgleich eines bereits bestehenden Natrium- und/oder Volumenmangels angewendet werden. Ansonsten sollte die Behandlung nur unter engmaschiger medizinischer Überwachung begonnen werden.

Alle mit Thiazid-Diuretika behandelte Patienten sollten regelmäßig auf ein Ungleichgewicht der Elektrolyte, insbesondere Kalium, Natrium und Magnesium, untersucht werden.

Nichtmelanozytärer Hautkrebs

Zwei epidemiologische Studien auf der Grundlage des dänischen nationalen Krebsregisters haben ein erhöhtes Risiko für nicht-melanozytären Hautkrebs (NMSC = non-melanoma skin cancer) [Basalzellkarzinom (Basaliom), Plattenepithelkarzinom der Haut (Spinaliom)] bei Exposition mit steigenden kumulativen Dosen von Hydrochlorothiazid (HCT) gezeigt. Die photosensibilisierende Wirkung von HCT könnte als möglicher Mechanismus für die Entstehung von NMSC verantwortlich sein.

Patienten, die Hydrochlorothiazid einnehmen, sollten über das Risiko von NMSC informiert werden und ihre Haut regelmäßig auf neue Hautveränderungen sowie Veränderungen an bestehenden Läsionen untersuchen und verdächtige Hautveränderungen melden. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, die Exposition gegenüber Sonnenlicht und UV-Strahlen einzuschränken. Sie sollten einen angemessenen Schutz verwenden, wenn sie dem Sonnenlicht und UV-Strahlen ausgesetzt sind, um das Risiko von Hautkrebs zu minimieren. Verdächtige Hautveränderungen sollten untersucht werden, gegebenenfalls einschließlich einer histologischen Untersuchung von Biopsien. Bei Patienten, die bereits an NMSC erkrankt waren, kann es notwendig sein, den Einsatz von HCT erneut sorgfältig abzuwägen (siehe auch Abschnitt 4.8).

Neutropenie/Agranulozytose

Neutropenie/Agranulozytose wurde selten beobachtet, auch über Knochenmarkdepression wurde berichtet. Zur Erkennung einer möglichen Leukopenie wird eine Kontrolle der Leukozytenwerte empfohlen. Häufigere Kontrollen sind zu Beginn der Behandlung ratsam sowie bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen, Patienten mit gleichzeitiger Kollagenose (z. B. systemischem Lupus erythematodes oder Sklerodermie) und allen Patienten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, die Störungen 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 es möglich, dass Ramipril bei schwarzen Pa-

tienten weniger effektiv zur Blutdrucksenkung beiträgt als bei nicht schwarzen Patienten, möglicherweise aufgrund der höheren Prävalenz von Hypertonie mit niedrigem Reninspiegel bei Hypertonikern mit schwarzer Hautfarbe.

Husten

Bei der Anwendung von ACE-Hemmern wurde über Husten berichtet. Typischerweise ist dieser Husten nicht produktiv, anhaltend und geht nach dem Absetzen der Behandlung zurück. Durch ACE-Hemmer verursachter Husten sollte bei der Differenzialdiagnose von Husten als eine Möglichkeit in Betracht gezogen werden.

Photosensibilität

Es wurde über Fälle von Lichtempfindlichkeitsreaktionen während der Anwendung von Thiazid-Diuretika berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Treten während der Behandlung Lichtempfindlichkeitsreaktionen auf, wird empfohlen, die Behandlung abzubrechen. Wenn eine erneute Verabreichung des Arzneimittels unerlässlich ist, wird empfohlen, der Sonne oder künstlichen UVA-Strahlen ausgesetzte Hautareale zu schützen.

Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie und sekundäres Winkelverschlussglaukom

Sulfonamide und Sulfonamid-Derivate können eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, transientser Myopie und zu einem akuten Winkelverschlussglaukom führen kann. Symptome wie eine akut einsetzende verminderte Sehschärfe oder Augenschmerzen treten typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Behandlungsbeginn auf. Ein unbehandeltes akutes Engwinkelglaukom kann zu dauerhaftem Sehverlust führen. Als Erstmaßnahme sollte Hydrochlorothiazid so schnell wie möglich abgesetzt werden. Eine sofortige medizinische oder chirurgische Behandlung muss gegebenenfalls in Betracht gezogen werden, wenn der Augeninnendruck nicht kontrolliert werden kann. Risikofaktoren, die die Entstehung eines akuten Engwinkelglaukoms begünstigen könnten, schließen eine Allergie gegenüber Sulfonamiden oder Penicillinen in der Krankengeschichte ein.

Glykämie und Lipidämie

Thiazid-Diuretika können die Glukosetoleranz erniedrigen und die Plasmakonzentration von Cholesterin und Triglyzeriden erhöhen. Bei Diabetikern ist unter Umständen eine Dosisanpassung von Insulin oder oralen blutzuckersenkenden Substanzen erforderlich.

Harnsäure

Wie andere Diuretika kann Hydrochlorothiazid aufgrund einer verringerten Harnsäure-Clearance den Serumharnsäurewert erhöhen und eine Hyperurikämie verursachen oder verstärken und bei empfindlichen Patienten eine Gicht auslösen.

Die Dosis sollte entsprechend dem Harnsäurespiegel im Plasma angepasst werden.

Kombination antihypertensiver Arzneimittel

Bei einer Kombination mit anderen antihypertensiven Wirkstoffen ist es ratsam, zumindest anfangs die Dosis zu verringern. Die blutdrucksenkende Wirkung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Antagonisten oder Renin-Hemmern wird besonders durch Arzneimittel verstärkt, die die Plasma-Renin-Aktivität erhöhen (z. B. Diuretika). Bei Gabe eines ACE-Hemmers (oder Angiotensin-II-Antagonisten oder direkte Renin-Hemmer) zusätzlich zu Hydrochlorothiazid ist Vorsicht angezeigt, insbesondere bei Patienten mit starkem Natrium- und/oder Volumenmangel.

Sportler

Hydrochlorothiazid kann bei Dopingtests zu einem positiven Analyseergebnis führen.

Sonstige

Lupus: Eine mögliche Exazerbation oder Aktivierung eines systemischen Lupus erythematoses mit Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid wurde berichtet.

Überempfindlichkeitsreaktionen auf Hydrochlorothiazid sind bei Patienten mit Allergien und Asthma wahrscheinlicher.

Tonotec HCT enthält Natrium.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mit Tonotec HCT wurden keine spezifischen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln durchgeführt. Daher können in diesem Abschnitt nur Informationen über Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln aufgeführt werden, die für die einzelnen Wirkstoffe bekannt sind.

Es muss jedoch unbedingt berücksichtigt werden, dass Tonotec HCT den blutdrucksenkenden Effekt anderer antihypertensiver Wirkstoffe (z. B. Diuretika) verstärken kann.

Gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen

Siehe Tabelle rechts

Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung

Siehe Tabelle ab Seite 5

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

Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) durch gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren im Vergleich zur Anwendung einer einzelnen Substanz, die auf das RAAS wirkt, mit einer höheren Rate an unerwünschten Ereignissen wie Hypotonie, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einhergeht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

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

Einzelkomponenten von Tonotec HCT	Bekannte Wechselwirkungen mit folgenden Wirkstoffen	Effekt der Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln
Ramipril und HCT	<i>Lithiumsalze</i>	Die Ausscheidung von Lithium kann durch ACE-Hemmer und Thiazide reduziert sein, was die Lithiumtoxizität erhöhen kann. Die Kombination von Ramipril und Hydrochlorothiazid mit Lithium wird daher nicht empfohlen. Bei gleichzeitiger Anwendung wird eine sorgfältige Überwachung der Lithiumkonzentration empfohlen.
Ramipril	High-Flux-Membranen zur Dialyse oder Hämofiltration	Extrakorporale Behandlungen, bei denen es zu einem Kontakt zwischen Blut und negativ geladenen Oberflächen kommt, wie Hämodialyse oder Hämofiltration mit bestimmten High-Flux-Membranen (z. B. Polyacrylnitril-Membranen) und LDL-Apherese mit Dextran-sulfat 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.
	<i>Sacubitril/Valsartan</i>	Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Sacubitril/Valsartan ist kontraindiziert, da dies das Risiko für Angioödem erhöht (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Die Behandlung mit Ramipril darf erst 36 Stunden nach Einnahme der letzten Dosis einer Sacubitril/Valsartan-Therapie begonnen werden. Eine Sacubitril/Valsartan-Therapie darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis von Tonotec HCT begonnen werden.
Amlodipin	<i>Grapefruit oder Grapefruitsaft</i>	Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin mit Grapefruit oder Grapefruitsaft wird nicht empfohlen, weil dadurch die Bioverfügbarkeit von Amlodipin bei einigen Patienten erhöht sein kann. Dies würde zu einer verstärkten Blutdrucksenkung führen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Tonotec HCT wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4) und ist im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

In Bezug auf Ramipril

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 Schwan-

gerschaft 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/AIIRAs 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.).

Einzelkomponenten von Tonotec HCT	Bekannte Wechselwirkungen mit folgenden Wirkstoffen	Effekt der Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln
Ramipril und HCT	<i>Nicht-steroidale Antiphlogistika und Acetylsalicylsäure</i>	Eine Verminderung der antihypertensiven Wirkung von Tonotec HCT ist zu erwarten. Außerdem kann die gleichzeitige Behandlung mit ACE-Hemmern und NSAIDs das Risiko einer Nierenfunktionsstörung und eines Anstiegs des Serumkaliumspiegels erhöhen. Daher wird empfohlen, zu Beginn der Behandlung die Nierenfunktion zu überwachen sowie für eine ausreichende Hydratation des Patienten zu sorgen.
Ramipril	<i>Kaliumsalze, Heparin, kaliumsparende Diuretika und andere Wirkstoffe, die das Serumkalium erhöhen (einschließlich Trimethoprim, Tacrolimus, Ciclosporin)</i>	Es kann zum Auftreten einer Hyperkaliämie kommen. Bei Patienten, die gleichzeitig ACE-Hemmer und Trimethoprim oder Co-Trimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol) anwenden, besteht eventuell ein erhöhtes Risiko für Hyperkaliämie. Daher muss das Serumkalium engmaschig überwacht werden.
	<i>Antihypertensiva (z. B. Diuretika) und andere blutdrucksenkende Wirkstoffe (z. B. Nitrate, trizyklische Antidepressiva, Anästhetika, akute Alkoholaufnahme, Baclofen, Alfuzosin, Doxazosin, Prazosin, Tamsulosin, Terazosin)</i>	Mögliche Verstärkung des Risikos eines Blutdruckabfalls (siehe Abschnitt 4.2 über Diuretika).
	<i>Vasopressorische Sympathomimetika und andere Wirkstoffe (z. B. Isoproterenol, Dobutamin, Dopamin, Epinephrin), die die antihypertensive Wirkung von Ramipril schwächen können</i>	Eine regelmäßige Kontrolle des Blutdrucks ist empfehlenswert. Außerdem kann die Wirkung der vasopressorischen Sympathomimetika durch Hydrochlorothiazid vermindert werden.
	<i>Allopurinol, Immunsuppressiva, Corticosteroide, Procainamid, Zytostatika und andere Substanzen, die das Blutbild verändern können</i>	Erhöhte Wahrscheinlichkeit hämatologischer Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4).
	<i>Antidiabetika, einschließlich Insulin</i>	ACE-Hemmer können eine Insulinresistenz reduzieren. In einzelnen Fällen kann diese Reduktion bei Patienten, die gleichzeitig mit Antidiabetika behandelt werden, zu hypoglykämischen Reaktionen führen. Daher muss der Blutzuckerspiegel insbesondere in der Anfangsphase der gleichzeitigen Verabreichung engmaschig überwacht werden.
	<i>mTOR-Inhibitoren (z. B. Temsirolimus, Everolimus, Sirolimus) oder Vildagliptin</i>	Patienten, die gleichzeitig mit mTOR-Inhibitoren oder Vildagliptin behandelt werden, haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko für Angioödeme. Zu Beginn der Behandlung ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).
	<i>Nepriylsin-(NEP-)Inhibitoren</i>	Ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Angioödemem wurde bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und NEP-Inhibitoren (wie z. B. Racecadotril) berichtet (siehe Abschnitt 4.4).
	<i>Sacubitril/Valsartan</i>	Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Sacubitril/Valsartan ist kontraindiziert, da dies das Risiko für Angioödeme erhöht.

Fortsetzung Tabelle auf Seite 6

In Bezug auf Amlodipin

Die Sicherheit von Amlodipin während der Schwangerschaft konnte bisher noch nicht nachgewiesen werden.

In tiereperimentellen Studien wurde bei hohen Dosen eine Reproduktionstoxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Eine Anwendung während der Schwangerschaft wird nur dann empfohlen, wenn keine sichereren Therapiealternativen zur Verfügung stehen und die Krankheit ein höheres Risiko für Mutter und Fötus bedingt.

In Bezug auf Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid kann bei längerfristiger Anwendung während des letzten Trimeons der Schwangerschaft zu einer fetoplazentaren Ischämie sowie zum Risiko einer Wachstumsverzögerung führen. Des Weiteren wurden bei einer Anwendung gegen Ende der Schwangerschaft seltene Fälle von Hypoglykämie und Thrombozytopenie beim Neugeborenen berichtet. Hydrochlorothiazid kann das Plasmavolumen sowie die uteroplazentare Blutversorgung vermindern.

Ramipril/Amlodipin/Hydrochlorothiazid

Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Tonotec HCT bei Schwangeren vor. Auf Grundlage der vorhandenen Daten für die Einzelkomponenten wird die Anwendung von Tonotec HCT im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen. Im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester ist sie kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Stillzeit

Tonotec HCT ist kontraindiziert während der Stillzeit. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Tonotec HCT verzichtet werden soll bzw. die Behandlung mit Tonotec HCT zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Mutter zu berücksichtigen.

Die Kombination von Ramipril und Hydrochlorothiazid ist während der Stillzeit kontraindiziert.

Ramipril und Hydrochlorothiazid werden in solchen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden, dass bei Anwendung von therapeutischen Dosen von Ramipril und Hydrochlorothiazid bei stillenden Frauen eine Wirkung auf das Stillkind wahrscheinlich ist.

Ramipril

Da ungenügende Erkenntnisse zur Anwendung von Ramipril in der Stillzeit vorliegen, wird Tonotec HCT nicht empfohlen. Eine alternative antihypertensive Therapie mit einem besser geeigneten Sicherheitsprofil bei Anwendung in der Stillzeit ist vorzuziehen, insbesondere wenn Neugeborene oder Frühgeborene gestillt werden.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid geht in die Muttermilch über. Die Anwendung von Thiaziden bei stillenden Müttern wurde mit einer Verminderung oder sogar Unterdrückung des Milchflusses in Verbindung gebracht. Es kann zu einer Überempfindlichkeit gegenüber Sulfonamidderivaten, zu Hypokaliämie und Kernikterus kommen. Da die Anwendung beider Wirkstoffe bei Stillkindern zu

Fortsetzung Tabelle

Einzelkomponenten von Tonotec HCT	Bekannte Wechselwirkungen mit folgenden Wirkstoffen	Effekt der Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln
Amlodipin	<i>CYP3A4-Inhibitoren</i> (Proteaseinhibitoren, Azol-Antimykotika, Makrolide wie z. B. Erythromycin, oder Clarithromycin, Verapamil oder Diltiazem)	Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin und starken oder mittelstarken CYP3A4-Inhibitoren kann zu einer signifikanten Erhöhung der Amlodipinexposition mit einem daraus resultierenden erhöhtem Hypotonierisiko führen. Die klinischen Konsequenzen der geänderten Pharmakokinetik können bei Älteren ausgeprägter sein. Daher können eine klinische Kontrolle sowie eine Dosisanpassung notwendig werden.
	<i>CYP3A4-Induktoren</i> (z. B. Rifampicin, Johanniskraut [<i>Hypericum perforatum</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>]).
	<i>Dantrolen (Infusion)</i>	Im Tiermodell wurde nach Verabreichung von Verapamil und intravenösem Dantrolen letales Kammerflimmern und Kreislaufkollaps in Verbindung mit Hyperkaliämie beobachtet. Aufgrund des Hyperkaliämierisikos wird empfohlen, eine gleichzeitige Gabe von Calciumblockern wie Amlodipin bei den Patienten zu vermeiden, die empfänglich für eine maligne Hyperthermie sind oder wegen einer malignen Hyperthermie behandelt werden.
	<i>Simvastatin</i>	Die gleichzeitige Mehrfachgabe von 10 mg Amlodipin mit 80 mg Simvastatin führte, im Vergleich zur alleinigen Gabe von Simvastatin, zu einer 77%igen Erhöhung der Simvastatinexposition. Bei Patienten, die Amlodipin erhalten, ist die Dosis von Simvastatin auf 20 mg täglich zu beschränken.
	<i>Ciclosporin</i>	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 Talkonzentrationen (durchschnittlich 0–40 %) 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.
	<i>mTOR(mechanistic target of Rapamycin)-Inhibitoren</i>	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-Inhibitor-Exposition erhöhen.

Fortsetzung Tabelle auf Seite 7

schweren Nebenwirkungen führen kann, sollte entschieden werden, ob entweder das Stillen weitergeführt oder die Therapie – unter Berücksichtigung der Wichtigkeit der Therapie für die Mutter – abgebrochen wird.

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

In Bezug auf Amlodipin

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 noch ungenügend. In einer Studie an Ratten zeigten sich Auswirkungen auf die Fertilität der männlichen Tiere (siehe Abschnitt 5.3).

In Bezug auf Hydrochlorothiazid

Es liegen keine Daten vom Menschen zur Fertilität für Hydrochlorothiazid vor. In Tierstudien hatte Hydrochlorothiazid keine Auswirkungen auf Fertilität und Empfängnis (siehe Abschnitt 5.3).

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Ramipril

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei der Behandlung mit **Ramipril** sind Anstieg des Serumkaliums, Kopfschmerzen, Schwindel, Hypotonie, orthostatischer Blutdruckabfall, Synkopen, trockener Reizhusten, Bronchitis, Sinusitis, Dyspnoe, Entzündungen des Magen-Darm-Traktes, Verdauungsstörungen, Bauchschmerzen, Dyspepsie, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Exanthem (insbesondere makulopapulös), Muskelkrämpfe, Myalgie, Brustschmerzen, Müdigkeit.

Schwerwiegende Nebenwirkungen sind Agranulozytose, Panzytopenie, hämolytische Anämie, Myokardinfarkt, Angioödem,

Fortsetzung Tabelle

Einzelkomponenten von Tonotec HCT	Bekannte Wechselwirkungen mit folgenden Wirkstoffen	Effekt der Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln
Amlodipin	<i>Tacrolimus</i>	Es besteht das Risiko eines erhöhten Tacrolimuspiegels im Blut bei gleichzeitiger Gabe mit Amlodipin. Um eine Toxizität von Tacrolimus zu vermeiden, muss bei der Verabreichung von Amlodipin an einen Patienten unter Tacrolimusbehandlung der Tacrolimuspiegel im Blut überwacht und die Tacrolimusdosis gegebenenfalls angepasst werden.
HCT	<i>Arzneimittel, die eine Hypokaliämie verursachen können</i>	Hypokaliämie ist ein prädisponierender Faktor für Herzrhythmusstörungen (insbesondere Torsade-Pointes) und erhöht die Toxizität von bestimmten Arzneimitteln, wie z. B. Digoxin. Daher sind Arzneimittel, die eine Hypokaliämie verursachen können, an einer Vielzahl von Wechselwirkungen beteiligt. Dazu zählen kaliuretische Diuretika, allein oder in Kombination, stimulierende Laxanzien, Glucocorticoide, ACTH und Amphotericin B (i. v. Verabreichung).
	<i>Arzneimittel, die eine Hyponatriämie verursachen können</i>	Einige Arzneimittel sind häufiger am Auftreten von Hyponatriämie beteiligt. Dazu zählen Diuretika, Desmopressin, Antidepressiva, die die Serotoninwiederaufnahme inhibieren, Carbamazepin und Oxcarbazepin. Die Kombination dieser Arzneimittel erhöht das Risiko einer Hyponatriämie.
	<i>Arzneimittel, die Torsade-de-Pointes verursachen können</i>	Aufgrund des Hypokaliämie-Risikos sollte Hydrochlorothiazid zusammen mit Arzneimitteln, die Torsade-de-Pointes auslösen könnten, insbesondere Klasse-Ia- und Klasse-III-Antiarrhythmika und einige Antipsychotika, mit Vorsicht angewendet werden. Vor der Verabreichung des Arzneimittels sollte eine Hypokaliämie korrigiert werden und es sollte eine klinische und elektrokardiografische Überwachung sowie eine Überwachung der Elektrolyte durchgeführt werden.
	<i>Antidiabetika, einschließlich Insulin</i>	Hydrochlorothiazid kann die Wirkung von Antidiabetika abschwächen. Dies verlangt eine besonders engmaschige Kontrolle der Blutzuckerwerte in der Anfangsphase der gleichzeitigen Gabe.
	<i>Orale Antikoagulanzen</i>	Die gerinnungshemmende Wirkung wird durch gleichzeitige Gabe von Hydrochlorothiazid möglicherweise abgeschwächt.
	<i>Digitalisglykoside, Wirkstoffe, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern, und Antiarrhythmika</i>	Bei Störungen des Elektrolythaushalts (z. B. Hypokaliämie, Hypomagnesiämie) kann es zu einer Verstärkung der proarrhythmischen oder einer Abschwächung der antiarrhythmischen Effekte kommen. Der Serumkaliumspiegel sollte überwacht und es sollte eine klinische und elektrokardiografische Überwachung sowie eine Überwachung der Elektrolyte durchgeführt werden.

Vaskulitis, Bronchospasmus, akute Pankreatitis, Leberversagen, akutes Nierenversagen, Hepatitis, exfoliative Dermatitis, toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom und Erythema multiforme.

Amlodipin

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

Hydrochlorothiazid

Der Wirkstoff **Hydrochlorothiazid** beeinträchtigt unter Umständen den Metabolismus von Glucose, Lipiden und Harnsäure und kann die Kaliumkonzentration im Plasma ungünstig beeinflussen. Den Nebenwirkungen, die während der Behandlung mit den Einzelwirkstoffen aufgetreten sind, werden folgende Häufigkeitskategorien zugrunde gelegt:
 Sehr häufig (≥ 1/10)
 Häufig (≥ 1/100, < 1/10)
 Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)
 Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
 Sehr selten (< 1/10.000)
 Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle ab Seite 9

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

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 muss engmaschig überwacht werden. Die Therapie ist symptomatisch und unterstützend. Zu hilfreichen Maßnahmen gehören eine primäre Detoxifikation (Magenspülung, Gabe eines Adsorptionsmittels) und Maßnahmen zur Wiederherstellung des hämodynamischen Gleichgewichts, wie die Gabe von alpha1-adrenergen Agonisten oder Angiotensin II (Angiotensinamid). Ramiprilat, der aktive Metabolit von Ramipril, ist kaum dialysierbar.

In Bezug auf Amlodipin

Die vorliegenden Daten lassen vermuten, dass eine markante Überdosierung zu ausgeprägter peripherer Vasodilatation und möglicherweise Reflextachykardie führen

Fortsetzung Tabelle auf Seite 8

Fortsetzung Tabelle

Einzelkomponenten von Tonotec HCT	Bekannte Wechselwirkungen mit folgenden Wirkstoffen	Effekt der Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln
HCT	<i>Kaliumsparende Diuretika (allein oder in Kombination)</i>	Die sinnvolle Kombination, die bei einigen Patienten von Nutzen ist, schließt das Auftreten einer Hypokaliämie oder, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Diabetes, eine Hyperkaliämie nicht aus. Der Serumkaliumspiegel sollte überwacht, ein Elektrokardiogramm sollte durchgeführt und ggf. sollte die Behandlung überdacht werden.
	<i>Kalziumsalze und den Serumkalziumspiegel erhöhende Arzneimittel</i>	Bei gleichzeitiger Gabe von Hydrochlorothiazid ist ein Anstieg der Serumkalziumkonzentration zu erwarten, weswegen eine engmaschige Kontrolle des Serumkalziums erforderlich ist.
	<i>Arzneimittel, die eine orthostatische Hypotonie verursachen</i>	Antihypertensiva können eine orthostatische Hypotonie auslösen. Dies ist der Fall bei Nitraten, Inhibitoren der Phosphodiesterase Typ 5, Alphablockern, auch solchen zur urologischen Anwendung (Alfuzosin, Doxazosin, Prazosin, Silodosin, Tamsulosin und Terazosin), trizyklischen Antidepressiva und neuroleptischen Phenothiazinen, Dopaminagonisten, Levodopa, Baclofen und Amifostin.
	<i>Carbamazepin</i>	Risiko einer Hyponatriämie aufgrund der verstärkenden Wirkung von Hydrochlorothiazid. Eine klinische und biologische Überwachung ist erforderlich.
	<i>Colestyramin oder andere enteral verabreichte Ionenaustauscher</i>	Gallensäurebinder binden Thiazid-Diuretika im Darm und verringern deren gastrointestinale Resorption um 43–85 %. Die Verabreichung von Thiazid 4 Stunden nach einem Gallensäurebinder reduzierte die Resorption von Hydrochlorothiazid um 30–35 %. Thiazide sollten 2–4 Stunden vor oder 6 Stunden nach dem Gallensäurebinder gegeben werden. Bei der Verabreichung sollte eine gleichbleibende Reihenfolge eingehalten werden. Der Blutdruck sollte überwacht und die Thiazid-Dosis sollte ggf. erhöht werden.
	<i>Iod-haltige Kontrastmittel</i>	Im Falle einer durch Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, induzierten Dehydratation besteht ein erhöhtes Risiko einer akuten Nierenfunktionsstörung, insbesondere bei beträchtlichen Dosen Iod-haltiger Kontrastmittel. Vor der Gabe des Iod-haltigen Kontrastmittels ist eine Rehydratation erforderlich.
	<i>Cyclosporin</i>	Es besteht das Risiko erhöhter Kreatinämie ohne Veränderung der Cyclosporin-Konzentration im Blut, auch wenn keine Natriumdepletion vorliegt. Das Risiko einer Hyperurikämie und gichtartiger Komplikationen wird verstärkt.

kann. Ausgeprägte und möglicherweise anhaltende systemische Hypotonie bis hin zu und einschließlich einer tödlichen Schockreaktion wurden berichtet.

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

In Bezug auf Hydrochlorothiazid

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

Eine Überdosierung mit Hydrochlorothiazid ist mit einer Elektrolytdepletion (Hypokaliämie, Hypochlorämie, Hyponatriämie) und Dehydratation durch übermäßige Harnausscheidung verbunden. Die häufigsten Symptome einer Überdosierung sind Übelkeit und Somnolenz. Hypokaliämie kann zu Muskelkrämpfen führen und/oder Herzrhythmusstörungen akzentuieren bei gleichzeitiger Anwendung von Digitalis-Glykosiden oder bestimmten Antiarrhythmika.

Therapiemaßnahmen

Die Therapie ist symptomatisch und unterstützend. Zu hilfreichen Maßnahmen gehört eine primäre Detoxifikation, z. B. durch Gabe eines Adsorptionsmittels. Bei Hypotonie muss die Verabreichung eines Alpha-1-Sympathomimetikums (z. B. Noradrenalin, Dopamin) oder von Angiotensin II (Angiotensinamid) zusätzlich zu einer Volumen- und Salzsubstitution erwogen werden.

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.

Was die Wirksamkeit einer forcierten Diurese, Veränderung des pH-Wertes des Urins, Hämodialyse oder Dialyse zur Elimination von Ramipril bzw. Ramiprilat betrifft, liegen nur begrenzte/keine Erfahrungen vor. Wird dennoch eine Dialyse oder Hämofiltration erwogen, ist das Risiko anaphylaktoider Reaktionen mit der High-Flux-Membran zu berücksichtigen.

Eine Magenspülung kann in bestimmten Fällen sinnvoll 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. Auch die Elimination von Thiazid-Diuretika durch Dialyse erfolgt nur in vernachlässigbarem Ausmaß. Durch die Behandlung sollen das Flüssigkeits- und Elektrolytgleichgewicht im Körper wiederhergestellt werden. Die Korrektur einer Hyponatriämie sollte graduell erfolgen. Aktive Herzkreislaufunterstützung einschließlich engmaschiger Überwachung der Herz- und Lungenfunktion, Anheben der Gliedmaßen und Beobachtung des zirkulie-

Häufigkeit	Ramipril	Amlodipin	Hydrochlorothiazid
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Gelegentlich	Eosinophilie		
Selten	Rückgang der Leukozytenzahl (einschließlich Neutropenie oder Agranulozytose) oder der Erythrozytenzahl, verringerte Hämoglobinwerte, Rückgang der Thrombozytenzahl		Thrombozytopenie (manchmal mit Purpura)
Sehr selten		Leukozytopenie, Thrombozytopenie	Knochenmarkdepression, Agranulozytose, hämolytische Anämie, Leukopenie
Nicht bekannt	Knochenmarkdepression, Panzytopenie, hämolytische Anämie		aplastische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems			
Selten			Überempfindlichkeitsreaktion
Sehr selten		allergische Reaktionen	
Nicht bekannt	anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen, Anstieg antinukleäre Antikörper		
Endokrine Störungen			
Nicht bekannt	Syndrom der inadäquaten antidiuretischen Hormonsekretion (SIADH)		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Sehr häufig			Hypokaliämie, Erhöhung der Serumlipide
Häufig	Anstieg der Serumkaliumkonzentration		Hyperurikämie, Hypomagnesiämie, Hyponatriämie
Gelegentlich	Anorexie, Appetitlosigkeit		
Selten			Hypercalcämie, Hyperglykämie, Glykosurie, Verschlechterung einer diabetischen Stoffwechsellage
Sehr selten		Hyperglykämie	hypochlorämische Alkalose
Nicht bekannt	Abfall des Serumnatriums		
Psychiatrische Erkrankungen			
Gelegentlich	depressive Verstimmungen, Angst, Nervosität, Unruhe, Schlafstörungen einschl. Somnolenz	Stimmungsschwankungen (einschließlich Angst), Schlaflosigkeit, Depression	
Selten	Verwirrtheit	Verwirrung	Schlafstörungen, Depression
Nicht bekannt	Aufmerksamkeitsstörungen		
Erkrankungen des Nervensystems			
Häufig	Kopfschmerzen, Schwindel	Kopfschmerzen, Schwindel, Schläfrigkeit (insbesondere zu Beginn der Behandlung)	
Gelegentlich	Vertigo, Parästhesien, Verlust des Geschmackssinns, Geschmacksstörungen	Tremor, Geschmacksstörungen, Synkope, Hypästhesien, Parästhesien	
Selten	Tremor, Gleichgewichtsstörungen		Kopfschmerzen, Schwindel, Parästhesien
Sehr selten		erhöhter Muskeltonus, periphere Neuropathie	
Nicht bekannt	zerebrale Ischämie einschl. ischämischer Schlaganfall und transitorischer ischämischer Attacken, Beeinträchtigung der psychomotorischen Fähigkeiten, Gefühl des Brennens, Geruchsstörungen	extrapyramidales Syndrom	
Augenerkrankungen			
Häufig		Sehstörungen (einschl. Diplopie)	
Gelegentlich	Sehstörungen einschl. verschwommenes Sehen		Sehstörungen
Selten	Konjunktivitis		
Nicht bekannt			sekundäres akutes Engwinkelglaukom, Aderhauterguss
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			
Gelegentlich		Tinnitus	
Selten	Hörstörungen, Tinnitus		

Fortsetzung Tabelle auf Seite 10

Fortsetzung Tabelle

Häufigkeit	Ramipril	Amlodipin	Hydrochlorothiazid
Herzerkrankungen			
Häufig		Palpitationen	
Gelegentlich	Myokardischämie einschl. Angina pectoris oder Myokardinfarkt, Tachykardie, Arrhythmie, Palpitationen, periphere Ödeme	Arrhythmie (einschl. Bradykardie, ventrikulärer Tachykardie und Vorhofflimmern)	
Selten			Herzrhythmusstörungen
Sehr selten		Myokardinfarkt	
Gefäßerkrankungen			
Häufig	Hypotonie, orthostatischer Blutdruckabfall, Synkope	Hautrötung mit Wärmegefühl	orthostatische Hypotonie
Gelegentlich	Flush	hypotone Kreislaufreaktionen	nekrotisierende Angiitis (Vaskulitis, kutane Vaskulitis)
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 einschl. Verschlechterung eines Asthmas bronchiale, Schwellungen der Nasenschleimhaut	Husten, Rhinitis	
Sehr selten			Atemnotsyndrom (einschl. Pneumonitis und Lungenödem), akutes Atemnotsyndrom (ARDS) (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Häufig	Entzündungen des Magen-Darm-Traktes, Verdauungsstörungen, Bauchschmerzen, Dyspepsie, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen	Übelkeit, Bauchschmerzen, Dyspepsie, veränderte Darmentleerungsgewohnheiten (einschl. Durchfall und Obstipation)	Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Spasmen, Appetitverlust
Gelegentlich	Pankreatitis (in Ausnahmefällen mit Todesfolge), Anstieg der Pankreasenzyme, Angioödem des Dünndarms, Schmerzen im Oberbauch einschl. Gastritis, Obstipation, Mundtrockenheit	Erbrechen, Mundtrockenheit	
Selten	Glossitis		Magen-Darm-Beschwerden, Obstipation
Sehr selten		Pankreatitis, Gastritis, Gingivahyperplasie	Pankreatitis
Nicht bekannt	Stomatitis aphthosa		
Leber- und Gallenerkrankungen			
Gelegentlich	Erhöhung von Leberenzymen und/oder des konjugierten Bilirubins		
Selten	cholestatiche Gelbsucht, Leberzellschäden		intrahepatische Cholestase, Ikterus
Sehr selten		Ikterus, Hepatitis, Anstieg hepatisches Enzym*	
Nicht bekannt	akutes Leberversagen, cholestatiche oder zytolytische Hepatitis (in Ausnahmefällen mit Todesfolge)		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
Häufig	Exanthem, insbesondere makulopapulös		Urtikaria und andere Formen eines Hautausschlages
Gelegentlich	Angioödem, in Ausnahmefällen kann die Atemwegobstruktion aufgrund der Angioödem tödlich sein; Pruritus, Hyperhidrose	Alopezie, Purpura, Hautverfärbung, vermehrtes Schwitzen, Pruritus, Ausschlag, Exanthem, Urtikaria	
Selten	exfoliative Dermatitis, Urtikaria, Onycholyse		Photosensibilisierung
Sehr selten	Photosensitivität	Angioödem, Erythema exsudativum multiforme, exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, Quincke-Ödem, Lichtempfindlichkeit	lupusartige Reaktionen, Reaktivierung eines kutanen Lupus erythematodes, nekrotisierende Vaskulitis und toxische epidermale Nekrolyse

Fortsetzung Tabelle auf Seite 11

Fortsetzung Tabelle

Häufigkeit	Ramipril	Amlodipin	Hydrochlorothiazid
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
Nicht bekannt	toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, Pemphigus, Verschlimmerung einer Psoriasis, psoriasiforme Dermatitis, pemphigoides oder lichenoides Exanthem oder Enanthem, Alopezie	toxische epidermale Nekrolyse	Erythema multiforme
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			
Nicht bekannt			nichtmelanozytärer Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom)**
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			
Häufig	Muskelkrämpfe, Myalgie	Knöchelschwellung, Muskelkrämpfe	
Gelegentlich	Arthralgie	Arthralgien, Myalgien, Rückenschmerzen	Muskelkrämpfe
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			
Gelegentlich	Nierenfunktionsstörungen einschl. akutem Nierenversagen, gesteigerte Diurese, Verschlechterung einer vorbestehenden Proteinurie, Anstieg von Serumharnstoff, Anstieg von Serumkreatinin	Störungen beim Wasserlassen, Nykturie, erhöhte Miktionsfrequenz	Glykosurie, interstitielle Nephritis, Nierenfunktionsstörung, akute Niereninsuffizienz
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			
Häufig			Impotenz
Gelegentlich	vorübergehende erektile Impotenz, verminderte Libido	Impotenz, Gynäkomastie	
Nicht bekannt	Gynäkomastie		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Sehr häufig		Ödeme	
Häufig	Brustkorbschmerzen, Müdigkeit	Müdigkeit, Schwächegefühl	
Gelegentlich	Fieber	Thoraxschmerzen, Schmerzen, Unwohlsein	Fieber
Selten	Asthenie		
Nicht bekannt			Schwäche
Untersuchungen			
Gelegentlich		Gewicht erhöht, Gewicht erniedrigt	

* meistens in Zusammenhang mit Cholestase

** nichtmelanozytärer Hautkrebs: Pharmakoepidemiologische Studien haben ein erhöhtes Risiko für nichtmelanozytären Hautkrebs (NMSC = non-melanoma skin cancer) bei Exposition mit steigenden kumulativen Dosen von Hydrochlorothiazid gezeigt (siehe auch Abschnitte 4.4 und 5.1).

renden Flüssigkeitsvolumens sowie der Harnausscheidung sollten erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus von Ramipril

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

Da Angiotensin II auch die Freisetzung von Aldosteron anregt, verursacht Ramiprilat 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

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 wurde belegt, dass die antihypertensive Wirkung über eine 2-jährige Langzeittherapie erhalten bleibt. Plötzliches Absetzen von Ramipril führt zu keinem schnellen und übermäßigen Blutdruckanstieg (Rebound).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

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

tus 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 besonders schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

Wirkmechanismus von Amlodipin

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 der Erschlaffung der glatten Gefäßmuskulatur. Die genaue Wirkungsweise, durch die Amlodipin antianginös wirkt, ist noch nicht vollständig bekannt, es verringert die Ischämie jedoch durch folgende zwei Wirkungen:

- 1) Periphere Arterien werden erweitert. Damit wird der periphere Widerstand (Nachlast), gegen den das Herz arbeiten muss, gesenkt. Da die Herzfrequenz stabil bleibt, verringert diese Entlastung des Herzens den myokardialen Energieverbrauch und den Sauerstoffbedarf.
- 2) Wahrscheinlich bewirkt Amlodipin eine Dilatation von koronaren Arterien und Arteriolen, sowohl in normalen als auch in ischämischen Bereichen. Durch diese Dilatation wird die myokardiale Sauerstoffversorgung bei Patienten mit Spasmen der Koronararterien (Prinzmetal oder Variantenangina) 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 Amlodipin-gabe nicht mit einem akuten Blutdruckabfall zu rechnen.

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

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

Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid ist ein Thiazid-Diuretikum. Der antihypertensive Wirkmechanismus von Thiazid-Diuretika ist nicht vollständig geklärt. Sie hemmen die Natrium- und Chloridreabsorption in den distalen Tubuli, was zu einer Exkretion von etwa 15 % des glomerulär filtrierten Natriums und Chlorids führt. Die erhöhte renale Ausscheidung dieser Ionen wird (aufgrund der osmotischen Bindung von Wasser) von einer Erhöhung des Harnvolumens begleitet. Die Ausscheidung von Kalium und Magnesium steigt ebenfalls an, die von Harnsäure hingegen nimmt ab. Durch hohe Hydrochlorothiazid-Dosen kann Bikarbonat infolge einer Hemmung der Carboanhydratase vermehrt ausgeschieden werden, wodurch der Harn alkalisiert wird. Durch Azidose oder Alkalose wird die saluretische bzw. diuretische Wirkung des Hydrochlorothiazids nicht wesentlich beeinflusst. Zu Beginn der Therapie sinkt die glomeruläre Filtrationsrate auf einen minimalen Wert. Während einer Langzeittherapie mit Hydrochlorothiazid verringert sich die renale Calciumausscheidung. Dies kann zu Hypercalcämie führen.

Mögliche Wirkmechanismen von Hydrochlorothiazid bei der Blutdrucksenkung sind eine Verschiebung des Natriumgleichgewichts, eine Verringerung des extrazellulären Flüssigkeits- und Plasmavolumens, eine Veränderung des Widerstands der Nierengefäße sowie eine geringere Reaktion auf Norepinephrin und Angiotensin II. Diskutiert wird ebenfalls, dass die gefäßtonusmindernde Wirkung der Thiazid-Diuretika durch Abnahme der Natriumkonzentration in der Gefäßwand und damit durch eine verringerte Ansprechbarkeit auf Noradrenalin bedingt ist.

Nichtmelanozytärer Hautkrebs: Pharmakoepidemiologische Studien haben ein erhöhtes Risiko für nichtmelanozytären Hautkrebs (NMSC = non-melanoma skin cancer) bei Exposition mit steigenden kumulativen Dosen von Hydrochlorothiazid (HCT) gezeigt. Eine der Studien umfasste 71.553 Fälle von Basalzellkarzinomen (BCC = Basal Cell Carcinoma, Basaliom) und 8.629 Fälle von Plattenepithelkarzinomen der Haut (SCC = Squamous Cell Carcinoma, Spinaliom), bezogen auf eine Vergleichspopulation von 1.430.883 bzw. 172.462 Personen. Ein hoher Gebrauch an HCT (~ 50.000 mg kumulativ) war mit einem adjustierten Odds Ratio (OR) von 1,29 (95 % Konfidenzintervall (KI): 1,23–1,35) für BCC bzw. 3,98 (95 % KI: 3,68–4,31) für SCC verbunden. Eine kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung wurde sowohl für BCC als auch für SCC beobachtet.

Eine weitere Studie zeigte einen möglichen Zusammenhang zwischen Lippenkrebs (SCC) und der Exposition gegenüber Hydrochlorothiazid: Unter Verwendung einer risiko-basierten Stichprobenstrategie traten in einer Vergleichspopulation von 63.067 Personen 633 Fälle von Lippenkrebs (SCC) auf. Es wurde eine kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung mit einem adjustiertem OR von 2,1 (95 % KI: 1,7–2,6) für eine dauerhafte Anwendung gezeigt. Die Dosis-Wirkungsbeziehung erhöhte sich auf einen OR von 3,9 (3,0–4,9) bei hohem Gebrauch (~ 25.000 mg) und auf einen OR von 7,7 (5,7–10,5) bei der höchsten kumulativen Dosis (~ 100.000 mg) (siehe auch Abschnitt 4.4).

Pharmakodynamische Wirkungen

Mit Hydrochlorothiazid setzt die Diurese innerhalb von 2 Stunden ein und hält ungefähr 6 bis 12 Stunden an, wobei die maximale Wirkung nach 4 Stunden erreicht ist. Die antihypertensive Wirkung beginnt nach 3 bis 4 Tagen und kann bis zu 1 Woche nach Therapieende anhalten.

Bei kontinuierlicher Anwendung ist die antihypertensive Wirkung von Hydrochlorothiazid bei einer Dosierung von 12,5 mg/Tag bis 50–75 mg/Tag bei den meisten Patienten dosisabhängig.

Die blutdrucksenkende Wirkung wird von einem leichten Anstieg der Filtrationsfraktion, des renalen Gefäßwiderstands und der Plasmenreninaktivität begleitet.

Ab dem Überschreiten einer bestimmten Dosis bleibt die therapeutische Wirkung von Thiazid-Diuretika gleich, während sich die Nebenwirkungen weiter verstärken. Bei Wirkungslosigkeit des Arzneimittels ist es daher nicht sinnvoll – und wird darüber hinaus oft schlecht vertragen – die Dosierung über die empfohlene Dosis hinaus zu steigern (siehe Abschnitt 4.2).

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

Bei chronisch nierensuffizienten Patienten (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min und/oder Serum-Kreatinin über 1,8 mg/100 ml) ist Hydrochlorothiazid praktisch unwirksam.

Kinder und Jugendliche (ab 6 Jahre)

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Tonotec HCT hinsichtlich der Behandlung von Hypertonie eine produktspezifische Freistellung in allen pädiatrischen Altersklassen mit der Begründung gewährt, dass dieses spezielle Arzneimittel bei Kindern und Jugendlichen keinen signifikanten therapeutischen Nutzen zeigt, der über den Nutzen vorhandener Behandlungen für Kinder und Jugendliche hinausgeht (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ramipril

Resorption

Ramipril wird nach oraler Anwendung schnell aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Maximale Ramipril-Plasmakonzentrationen 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 nach oraler Gabe von 2,5 mg und 5 mg Ramipril beträgt etwa 45 %.

Die maximalen Plasmakonzentrationen des einzigen aktiven Metaboliten von Ramipril, werden innerhalb von 2–4 Stunden nach der Einnahme von Ramipril erreicht. Steady-State-Plasmakonzentrationen von Ramiprilat werden nach einmal täglicher Einnahme üblicher Ramipril-Dosen nach etwa 4 Behandlungstagen 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 den Glucuroniden von Ramipril und Ramiprilat metabolisiert.

Elimination

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

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

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 Ramiprilat-Plasmakonzentrationen, die langsamer abnehmen als bei Nierengesunden.

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.

Amlodipin

Resorption, Verteilung, Plasmaproteinbindung

Nach Einnahme therapeutischer Dosen wird Amlodipin gut resorbiert, wobei Spitzenkonzentrationen 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.

Metabolisierung/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.

Anwendung bei eingeschränkter Leberfunktion

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

Anwendung bei älteren Patienten

Die Zeitspanne bis zum Erreichen von maximalen Plasmakonzentrationen ist bei älteren und jüngeren Patienten gleich. 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 entsprechen den Erwartungen in Bezug auf die untersuchte Altersgruppe.

Hydrochlorothiazid

Resorption

Nach oraler Einnahme von Hydrochlorothiazid erfolgt eine schnelle Resorption (T_{max} : etwa 2 Stunden). Der Anstieg der mittleren AUC ist linear und im therapeutischen Bereich proportional zur Dosis. Der Einfluss von Nahrung auf die Resorption von Hydrochlorothiazid hat nur geringe klinische Auswirkungen. Nach oraler Verabreichung beträgt die absolute Bioverfügbarkeit von Hydrochlorothiazid 70 %. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz ist die Resorption von Hydrochlorothiazid beeinträchtigt.

Die Metabolisierung von Hydrochlorothiazid wird durch eine kontinuierliche Verabreichung nicht beeinträchtigt. Nach 3 Monaten der Behandlung mit einer Tagesdosis von 50 mg Hydrochlorothiazid zeigen die Resorption, Elimination und Exkretion ähnliche Werte wie bei einer kurzfristigen Behandlung.

Verteilung

Hydrochlorothiazid akkumuliert in Erythrozyten und erreicht seine Höchstkonzentration 4 Stunden nach oraler Verabreichung. Nach 10 Stunden ist die Konzentration in den Erythrozyten etwa 3-mal so hoch wie im Plasma. Die beobachtete Proteinbindung im Plasma beträgt 40–70 %, das Verteilungsvolumen 4–8 l/kg.

Die Halbwertszeit variiert stark von Person zu Person und liegt zwischen 6 und 25 Stunden.

Metabolismus

Hydrochlorothiazid wird nur zu einem vernachlässigbaren Teil in der Leber metaboli-

siert. Induktion und Inhibition von CYP450-Isoenzymen wurden nicht gezeigt.

Exkretion

Hydrochlorothiazid wird hauptsächlich unverändert aus dem Plasma eliminiert, wobei die Halbwertszeit in der terminalen Eliminationsphase zwischen 6 und 15 Stunden beträgt. Innerhalb von 72 Stunden werden 60 bis 80 % einer oralen Einzeldosis in den Urin ausgeschieden, 95 % davon unverändert und 4 % als das Hydrolysat 2-Amino-4-chloro-m-benzoldisulfonsäureamid (ABCS). Bis zu 24 % der oralen Dosis finden sich im Stuhl wieder, und eine vernachlässigbare Menge wird in die Galle ausgeschieden. Bei Patienten mit Nieren- und Herzinsuffizienz ist die renale Clearance von Hydrochlorothiazid reduziert und die Eliminationshalbwertszeit ist erhöht. Dasselbe wird bei älteren Patienten beobachtet, wobei die Maximalkonzentration im Plasma noch weiter erhöht ist.

Kardiovaskuläre Insuffizienz

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz kann die Clearance von Hydrochlorothiazid erniedrigt sein.

Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit Leberzirrhose ist die Pharmakokinetik von Hydrochlorothiazid nicht wesentlich verändert.

Hydrochlorothiazid sollte bei Leberkoma oder -präkoma nicht verabreicht werden. Bei Patienten mit fortschreitender Lebererkrankung sollte das Arzneimittel mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Bezug auf Ramipril

Reproduktionstoxikologie

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

Beeinträchtigung der Fertilität

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 tragende oder säugende Ratten führte bei den Nachkommen zu irreversiblen Nierenschädigungen (Nierenbeckenerweiterung).

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

In Bezug auf 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 Spermatoziden und Sertoli-Zellen gefunden.

* ausgehend von einem 50 kg schweren Patienten

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselfüllung

Mikrokristalline Cellulose
Calciumhydrogenphosphat
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)
Natriumstearylumurat (Ph. Eur.)

Kapselhülle (5 mg/5 mg/12,5 mg)

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

Kapselhülle (5 mg/5 mg/25 mg)

Eisen(III)-oxid (E172)
Eisen(III)-hydroxid-oxid (E172)
Titandioxid (E171)
Gelatine

Kapselhülle (10 mg/5 mg/25 mg)

Eisen(III)-oxid (E172)
Eisen(III)-hydroxid-oxid (E172)
Titandioxid (E171)
Gelatine

Kapselhülle (10 mg/10 mg/25 mg)

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 mg/5 mg/25 mg: 30 Monate
10 mg/10 mg/25 mg, 10 mg/5 mg/25 mg,
5 mg/5 mg/12,5 mg: 36 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PA-Aluminium-PVC (Laminat)/Aluminium-Blisterverpackungen mit 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 90, 98 oder 100 Hartkapseln in Faltschachteln verpackt.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

APONTIS PHARMA Deutschland GmbH & Co. KG
Alfred-Nobel-Straße 10
40789 Monheim
Deutschland
Telefon: 02173/8955-4949
Telefax: 02173/8955-4941

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Tonotec HCT 5 mg/5 mg/12,5 mg
Hartkapseln: 2200498.00.00
Tonotec HCT 5 mg/5 mg/25 mg
Hartkapseln: 2200499.00.00
Tonotec HCT 10 mg/5 mg/25 mg
Hartkapseln: 2200501.00.00
Tonotec HCT 10 mg/10 mg/25 mg
Hartkapseln: 2200502.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN

07. Mai 2019

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt