

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Tonotec® Lipid 5 mg/5 mg/10 mg Tabletten
 Tonotec® Lipid 5 mg/5 mg/20 mg Tabletten
 Tonotec® Lipid 10 mg/5 mg/20 mg Tabletten
 Tonotec® Lipid 10 mg/10 mg/20 mg Tabletten
 Tonotec® Lipid 10 mg/10 mg/40 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Tonotec Lipid 5 mg/5 mg/10 mg Tabletten:
 Jede Tablette enthält 5 mg Ramipril, 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat), 10 mg Atorvastatin (als Atorvastatin-Calcium-Trihydrat (Ph. Eur.)).

Tonotec Lipid 5 mg/5 mg/20 mg Tabletten:
 Jede Tablette enthält 5 mg Ramipril, 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat), 20 mg Atorvastatin (als Atorvastatin-Calcium-Trihydrat (Ph. Eur.)).

Tonotec Lipid 10 mg/5 mg/20 mg Tabletten:

Jede Tablette enthält 10 mg Ramipril, 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat), 20 mg Atorvastatin (als Atorvastatin-Calcium-Trihydrat (Ph. Eur.)).

Tonotec Lipid 10 mg/10 mg/20 mg Tabletten:

Jede Tablette enthält 10 mg Ramipril, 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat), 20 mg Atorvastatin (als Atorvastatin-Calcium-Trihydrat (Ph. Eur.)).

Tonotec Lipid 10 mg/10 mg/40 mg Tabletten:

Jede Tablette enthält 10 mg Ramipril, 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat), 40 mg Atorvastatin (als Atorvastatin-Calcium-Trihydrat (Ph. Eur.)).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Tonotec Lipid 5 mg/5 mg/10 mg Tabletten:
 Jede Tablette enthält 25,89 mg Lactose-Monohydrat.

Tonotec Lipid 5 mg/5 mg/20 mg Tabletten:
 Jede Tablette enthält 51,78 mg Lactose-Monohydrat.

Tonotec Lipid 10 mg/5 mg/20 mg Tabletten:

Jede Tablette enthält 51,78 mg Lactose-Monohydrat.

Tonotec Lipid 10 mg/10 mg/20 mg Tabletten:

Jede Tablette enthält 51,78 mg Lactose-Monohydrat.

Tonotec Lipid 10 mg/10 mg/40 mg Tabletten:

Jede Tablette enthält 103,55 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Tonotec Lipid 5 mg/5 mg/10 mg Tabletten:
 Weiße bis gebrochen weiße, runde, biconvexe Tabletten mit der Prägung "A" auf einer Seite (Abmessung: Durchmesser ca. 8,5 mm)

Tonotec Lipid 5 mg/5 mg/20 mg Tabletten:
 Weiße bis gebrochen weiße, runde, biconvexe Tabletten mit der Prägung "B" auf einer Seite (Abmessung: Durchmesser ca. 9,9 mm)

Tonotec Lipid 10 mg/5 mg/20 mg Tabletten:

Weiße bis gebrochen weiße, ovale, biconvexe Tabletten mit den Prägungen "C" auf der einen und „5" auf der anderen Seite (Abmessung: ca. 15,5 mm × 8 mm)

Tonotec Lipid 10 mg/10 mg/20 mg Tabletten:

Weiße bis gebrochen weiße, ovale, biconvexe Tabletten mit den Prägungen "D" auf der einen und „10" auf der anderen Seite (Abmessung: ca. 15,5 mm × 8 mm)

Tonotec Lipid 10 mg/10 mg/40 mg Tabletten:

Weiße bis gebrochen weiße, ovale, biconvexe Tabletten mit der Prägung "E" auf einer Seite (Abmessung: ca. 16,8 mm × 8 mm)

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Tonotec Lipid ist angezeigt als Substitutions-therapie zur Behandlung der Hypertonie verbunden mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Hyperlipidämie bei Erwachsenen, die bereits ausreichend durch die gleichzeitige Einnahme von Ramipril, Amlodipin und Atorvastatin in der gleichen Dosisstärke wie in der Kombination kontrolliert werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Tagesdosis ist 1 Tablette der verordneten Stärke.

Die Einnahme des Kombinationspräparates ist nicht zur Initialtherapie geeignet.

Bevor auf Tonotec Lipid umgestellt wird, sollten die Patienten auf die geeignete Dosis der gleichzeitig eingenommenen Monokomponenten eingestellt sein. Zum Zeitpunkt des Wechsels sollte die Dosisstärke von Tonotec Lipid dann der Dosisstärke der gleichzeitig eingenommenen Monokomponenten entsprechen. Ist eine Dosisanpassung erforderlich, sollte diese mit den Monokomponenten vorgenommen werden.

Die empfohlene Höchstdosis von Tonotec Lipid ist 10 mg/10 mg/40 mg.

Die Patienten sollten während der Behandlung mit Tonotec Lipid Ihre übliche Diät zur Senkung von Cholesterin fortsetzen.

Gleichzeitige Therapie mit anderen Arzneimitteln

Bei Patienten, welche die Virostatika Elbasvir/Grazoprevir zur Behandlung einer Hepatitis-C-Infektion oder Letemovir zur Vorbeugung einer Cytomegalievirus-Infektion einnehmen, sollte eine Atorvastatin-Dosis von 20 mg/Tag nicht überschritten werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Aufgrund des Atorvastatins wird die Anwendung von Tonotec Lipid bei Patienten, die Letemovir in Kombination mit Ciclosporin einnehmen, nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Leberfunktion

Tonotec Lipid ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion und aktiver Lebererkrankung kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Tonotec Lipid darf Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von ≥ 60 ml/min/1,73 m² verabreicht werden.

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 10–60 ml/min/1,73 m² beträgt die Tageshöchstdosis von Ramipril 5 mg. Bei diesen Patienten ist eine individuelle Dosis-einstellung mit den Monokomponenten empfohlen (siehe Abschnitt 4.4.).

Ramipril ist kaum dialysierbar. Bei Hämodialysepatienten beträgt die Tageshöchstdosis von Ramipril 5 mg und das Arzneimittel sollte wenige Stunden nach Abschluss der Hämodialyse verabreicht werden.

Zwischen dem Grad der Nierendysfunktion und den Veränderungen der Amlodipinplasmakonzentration besteht keine Korrelation, es wird daher die normale Dosierung empfohlen.

Amlodipin ist nicht dialysierbar.

Während der Behandlung mit Tonotec Lipid sollte eine regelmäßige Kontrolle der Nierenfunktion und der Serumkaliumkonzentration erfolgen. Falls sich die Nierenfunktion verschlechtert, ist die Behandlung mit Tonotec Lipid abzubrechen und stattdessen sind die Monokomponenten in entsprechend angepasster Dosierung zu verabreichen (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten

Die Verabreichung von Tonotec Lipid wird bei sehr alten und gebrechlichen Patienten nicht empfohlen. Die Anfangsdosis von Ramipril sollte niedriger sein und die anschließende Dosiseinstellung sollte allmählicher vorgenommen werden, da die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen höher ist. Wenn eine Dosiseinstellung erforderlich ist, dann sollte diese individuell mit den Monokomponenten durchgeführt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tonotec Lipid bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen wird daher nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Die Tablette sollte täglich zur selben Tageszeit zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Sie sollte als Ganzes geschluckt werden. Die Tabletten dürfen nicht geteilt, zerkaut oder zerstoßen werden. Die Tabletten sollten nicht mit Grapefruitsaft eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, andere ACE-Hemmer (Angiotensin Converting Enzyme) oder Dihydropyridin-Derivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

- Patienten mit hypotensivem oder hämodynamisch instabilem Zustand, z. B. instabiler Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt oder schwerer Hypotonie
- Schock (einschließlich kardiogenem Schock)
- Obstruktion des linksventrikulären Ausflustrakts (z. B. höhergradige Aortenstenose)
- Angioödem in der Vorgeschichte (hereditär, idiopathisch oder früheres Angioödem aufgrund der Einnahme von ACE-Hemmern (ACE = Angiotensin Converting Enzyme) oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten)
- gleichzeitige Anwendung mit Sacubitril/Valsartan: Die Anwendung mit Tonotec Lipid darf nicht früher als 36 Stunden nach der letzten Dosis von Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
- 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
- Die gleichzeitige Anwendung von Tonotec Lipid 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).
- Patienten mit Leberfunktionsstörungen, aktiver Lebererkrankung oder unklarer, dauerhafter Erhöhung der Serumtransaminasen auf mehr als das 3-Fache des oberen Normwertes
- Patienten, die mit den Virostatika Glecaprevir/Pibrentasvir zur Behandlung einer Hepatitis-C-Infektion behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5).
- In der Schwangerschaft, während der Stillzeit und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine geeigneten Empfängnisverhütungsmethoden anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die besonderen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für Ramipril, Amlodipin und Atorvastatin sind auf Tonotec Lipid anwendbar.

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).

- transiente oder bestehende Herzinsuffizienz nach Myokardinfarkt
- Patienten mit dem Risiko einer Myokard- oder Zerebralschämie bei akuter Hypotonie: In der Anfangsphase der Behandlung muss der Patient sorgfältig ärztlich überwacht werden.
- ältere Patienten (siehe Abschnitt 4.2)

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.

Patienten mit Herzinsuffizienz

Bei der Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz ist Vorsicht geboten. In einer placebokontrollierten 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.

Operationen

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

Nierenfunktion

Die Nierenfunktion sollte vor und während der Behandlung überwacht und eine entsprechende Dosisanpassung sollte insbesondere während der ersten Behandlungswochen vorgenommen werden. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion bedürfen einer besonders engmaschigen Überwachung (siehe Abschnitt 4.2). Insbesondere bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz oder nach einer Nierentransplantation besteht das Risiko einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion.

Angioödem

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

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).

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.

Hyperkaliämie

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 und Patienten, die Kaliumpräparate (einschließlich kaliumhaltiger Salzersatzmittel) einnehmen, kaliumsparende Diuretika und andere Wirkstoffe, die das Serumkalium erhöhen, anwenden (z. B. Heparin, Trimethoprim oder Co-Trimoxazol auch bekannt als Trimethoprim/Sulfamethoxazol, Aldosteronantagonisten oder Angiotensin-Rezeptorblocker) oder Patienten mit Zuständen wie Dehydratation, akuter Herzdekompensation oder metabolischer Acidose. Wenn eine gleichzeitige Einnahme der oben genannten Substanzen angebracht ist, wird die regelmäßige Kontrolle des Serumkaliums und der Nierenfunktion empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

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

Neutropenie/Agranulozytose sowie Thrombozytopenie und Anämie wurden selten beobachtet, auch über Knochenmarkdepression wurde berichtet. Zur Erkennung einer möglichen Leukopenie wird eine Kontrolle der Leukozytenwerte empfohlen. Eine häufigere Überwachung ist ratsam in der Anfangsphase der Behandlung sowie bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, bei Patienten mit gleichzeitig bestehender Kollagenose (z. B. Lupus erythematoses oder Sklerodermie) und allen Patienten, die gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln behandelt werden, die Veränderungen des Blutbildes verursachen können (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Ethnische Unterschiede

ACE-Hemmer verursachen bei Patienten schwarzer Hautfarbe häufiger Angioödem als bei Patienten nicht schwarzer Hautfarbe. Wie bei anderen ACE-Hemmern ist es möglich, dass Ramipril bei schwarzen Patienten 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

Über Husten wurde unter der Therapie mit ACE-Hemmern berichtet. Typischerweise ist der Husten nicht produktiv, persistierend und klingt nach Beendigung der Therapie ab. Durch ACE-Hemmer induzierter Husten sollte in der Differenzialdiagnose des Hustens berücksichtigt werden.

Einfluss auf die Leber

Aufgrund von Atorvastatin sollten in regelmäßigen Abständen Leberfunktionstests durchgeführt werden. Bei Patienten, bei denen Anzeichen oder Symptome einer Leberschädigung auftreten, sollte ein Leberfunktionstest durchgeführt werden. Patienten, bei denen sich ein Transaminasenanstieg entwickelt, sollten bis zum Abklingen des Befunds beobachtet werden. Falls die Er-

höhung der Transaminasen auf mehr als das 3-Fache des oberen Normwertes fort dauert, empfiehlt sich eine Dosisreduktion oder ein Abbruch der Therapie mit Atorvastatin (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten, die beträchtliche Mengen Alkohol konsumieren und/oder bei denen bereits eine Lebererkrankung in der Vorgeschichte bekannt ist, sollte Atorvastatin mit Vorsicht angewendet werden.

Einfluss auf die Skelettmuskulatur

Wie andere HMG-CoA-Reduktase-Hemmer kann auch Atorvastatin in seltenen Fällen die Skelettmuskulatur beeinflussen und eine Myalgie, Myositis sowie eine Myopathie verursachen, die sich zu einer Rhabdomyolyse entwickeln kann, einem möglicherweise lebensbedrohlichen Zustand, der durch deutlich erhöhte Kreatinkinase (CK)-Spiegel (> 10-Fache des oberen Normwertes), Myoglobinämie und Myoglobinurie mit möglichem Nierenversagen charakterisiert ist. In sehr seltenen Fällen wurde während oder nach der Behandlung mit einigen Statinen über eine nekrotisierende autoimmune Myopathie (immune-mediated necrotizing myopathy, IMNM) berichtet. Die klinischen Charakteristika einer IMNM sind persistierende proximale Muskelschwäche und erhöhte Serum-Kreatinkinase-Werte, die trotz Absetzen der Behandlung mit Statinen fortbestehen, positive Anti-HMG-CoA-Reduktase-Antikörper und Besserung durch Immunsuppressiva.

Myasthenia gravis/okuläre Myasthenie

In wenigen Fällen wurde berichtet, dass Statine eine Myasthenia gravis oder eine Verschlechterung einer bereits bestehenden Myasthenia gravis oder okulärer Myasthenie auslösen (siehe Abschnitt 4.8). Tonotec Lipid sollte bei einer Verschlimmerung der Symptome abgesetzt werden. Es wurde über Rezidive berichtet, wenn dasselbe oder ein anderes Statin (erneut) gegeben wurde.

Untersuchung vor Behandlungsbeginn

Atorvastatin sollte mit Vorsicht bei Patienten verschrieben werden, bei denen prädisponierende Faktoren für das Auftreten von Rhabdomyolysen vorliegen. Vor Beginn einer Statin-Therapie sollten Messungen der Kreatinkinase-Aktivität bei Vorliegen der folgenden Risikofaktoren bzw. Erkrankungen vorgenommen werden:

- Beeinträchtigung der Nierenfunktion
- Hypothyreose
- erbliche Muskelerkrankungen in der Eigen- oder Familienanamnese
- muskulär-toxische Komplikationen im Zusammenhang mit der Gabe eines Statins oder Fibrats in der Anamnese
- Lebererkrankungen in der Vorgeschichte und/oder erheblicher Alkoholkonsum
- ältere Patienten (> 70 Jahre): Bei diesen sollte die Notwendigkeit einer solchen Messung erwogen werden, wenn weitere prädisponierende Faktoren für das Auftreten einer Rhabdomyolyse vorliegen.
- Umstände, bei denen eine Erhöhung der Plasmaspiegel eintreten kann, wie beispielsweise Wechselwirkungen (siehe Abschnitt 4.5) und besondere Patientengruppen einschließlich genetischer Subpopulationen (siehe Abschnitt 5.2).

In solchen Situationen ist eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erforderlich und

es sollte eine engmaschige klinische Überwachung erfolgen.

Wenn die CK-Werte vor Beginn der Behandlung wesentlich (um mehr als das 5-Fache des oberen Normwertes) erhöht sind, sollte eine Therapie nicht begonnen werden.

Kreatinkinase-Bestimmung

Die Kreatinkinase (CK) sollte nicht nach schweren körperlichen Anstrengungen oder bei Vorliegen von anderen möglichen Ursachen eines CK-Anstiegs gemessen werden, da dies die Interpretation der Messwerte erschwert. Falls die CK-Werte vor Beginn der Behandlung wesentlich erhöht sind (um mehr als das 5-Fache des oberen Normwertes), sollten zur Überprüfung innerhalb von 5 bis 7 Tagen erneute Bestimmungen durchgeführt werden.

Überwachung während der Therapie

- Die Patienten müssen aufgefordert werden, Schmerzen, Krämpfe oder Schwäche der Skelettmuskeln umgehend zu berichten, speziell, wenn diese mit allgemeinem Unwohlsein oder Fieber einhergehen.
- Wenn solche Symptome während der Behandlung mit Atorvastatin auftreten, sollte die CK-Aktivität gemessen werden. Wenn diese wesentlich (> 5-Fache des oberen Normwertes) erhöht ist, sollte die Therapie abgebrochen werden.
- Bei anhaltenden und starken Muskelbeschwerden sollte auch dann ein Abbruch der Therapie erwogen werden, wenn die CK-Werte nicht wesentlich erhöht sind (\leq 5-Fache des oberen Normwertes).
- Wenn die Symptome abgeklungen und die CK-Werte auf ein normales Niveau gesunken sind, kann eine Wiederaufnahme der Therapie mit Atorvastatin oder einem anderen Statin in der niedrigsten Dosierung und mit engmaschiger Überwachung erwogen werden.
- Die Therapie mit Atorvastatin muss abgebrochen werden, falls klinisch signifikante CK-Konzentrationen im Serum auftreten (> 10-Fache des oberen Normwertes) oder falls eine Rhabdomyolyse diagnostiziert oder vermutet wird.

Gleichzeitige Therapie mit anderen Arzneimitteln

Die Gefahr einer Rhabdomyolyse ist erhöht, wenn Atorvastatin zusammen mit bestimmten anderen Arzneimitteln verabreicht wird, die die Plasmakonzentration von Atorvastatin erhöhen können, wie z. B. starke Hemmer von CYP3A4 oder Transportproteinen (z. B. Ciclosporin, Telithromycin, Clarithromycin, Delavirdin, Stiripentol, Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol, Posaconazol, Letemovir und bestimmte HIV-Protease-Inhibitoren einschließlich Ritonavir, Lopinavir, Atazanavir, Indinavir, Darunavir, Tipranavir/Ritonavir usw.). Darüber hinaus kann die Gefahr einer Myopathie erhöht sein bei gleichzeitiger Anwendung von Gemfibrozil und anderen Fibraten, Virostatika zur Behandlung von Hepatitis C (HCV), (z. B. Boceprevir, Telaprevir, Elbasvir/Grazoprevir, Ledipasvir/Sofosbuvir), Erythromycin, Niacin oder Ezetimib. Wenn möglich, sollten alternative (nicht interagierende) Therapiemaßnahmen statt dieser Arzneimittel in Erwägung gezogen werden.

In den Fällen, in denen eine gemeinsame Anwendung dieser Arzneimittel zusammen

mit Atorvastatin unumgänglich ist, muss eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung der Komedikation durchgeführt werden. Bei Patienten, die Arzneimittel erhalten, die die Plasmakonzentration von Atorvastatin erhöhen, wird eine niedrigere Maximaldosis von Atorvastatin empfohlen. Bei starken CYP3A4-Hemmern muss zusätzlich eine niedrigere Initialdosis von Atorvastatin in Erwägung gezogen werden und es wird eine entsprechende klinische Überwachung dieser Patienten empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Atorvastatin darf nicht zusammen mit systemischen Darreichungsformen von Fusidinsäure gegeben werden, auch nicht innerhalb von 7 Tagen nach Absetzen der Therapie mit Fusidinsäure. Sofern die systemische Gabe von Fusidinsäure bei Patienten als essenziell erachtet wird, ist die Statintherapie während der gesamten Behandlungsdauer mit Fusidinsäure abzusetzen. Bei Patienten, die Fusidinsäure und Statine in Kombination erhielten, wurde über das Auftreten einer Rhabdomyolyse berichtet (darunter einige Fälle mit Todesfolge, siehe Abschnitt 4.5). Die Patienten sollten darüber informiert werden, sich umgehend an einen Arzt zu wenden, wenn sie jedwede Anzeichen von Muskelschwäche, -schmerzen oder -empfindlichkeit bemerken.

Die Statintherapie kann 7 Tage nach der letzten Dosis Fusidinsäure wieder aufgenommen werden.

Sofern in Ausnahmefällen eine längere systemische Gabe von Fusidinsäure notwendig ist, wie z. B. zur Behandlung von schweren Infektionen, sollte eine gemeinsame Gabe von Atorvastatin mit Fusidinsäure nur im Einzelfall und unter engmaschiger medizinischer Überwachung in Betracht gezogen werden.

Interstitielle Lungenkrankheit

Bei einigen Statinen wurde, besonders bei Langzeittherapie, in Ausnahmefällen eine interstitielle Lungenkrankheit berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die auftretenden Beschwerden können dabei Dyspnoe, unproduktiven Husten und eine Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands (Erschöpfung, Gewichtsverlust und Fieber) einschließen. Wenn vermutet wird, dass ein Patient eine interstitielle Lungenkrankheit entwickelt hat, sollte die Statintherapie abgebrochen werden.

Diabetes mellitus

Es gibt Hinweise darauf, dass Statine als Substanzklasse den Blutzuckerspiegel erhöhen und bei manchen Patienten, die ein hohes Risiko für die Entwicklung eines zukünftigen Diabetes mellitus haben, eine Hyperglykämie hervorrufen können, der eine adäquate Diabetesbehandlung erfordert. Dieses Risiko wird jedoch von der Reduktion des vaskulären Risikos durch Statine abgewogen und sollte daher nicht zu einem Abbruch der Statinbehandlung führen. In Übereinstimmung mit nationalen Richtlinien sollten Risikopatienten (Nüchternblutzucker von 5,6 bis 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², erhöhte Triglyceridwerte, Hypertonie) sowohl klinisch als auch in Bezug auf die relevanten Laborwerte überwacht werden.

Tonotec Lipid enthält Lactose.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Tonotec Lipid nicht einnehmen.

Tonotec Lipid enthält Natrium.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen der festen Kombination

Daten einer kleinen stationären Wechselwirkungsstudie an 18 gesunden Probanden zeigen, dass sich die Pharmakokinetik von Ramipril, seines aktiven Metaboliten Ramiprilat und Atorvastatin verändert, wenn die drei Wirkstoffe zusammen verabreicht werden (siehe Abschnitt 5.2).

Die klinische Bedeutung dieser Ergebnisse ist unbekannt. Als Vorsichtsmaßnahme sollte eine Dosisanpassung nur mit den Monokomponenten erfolgen und die Behandlung mit Tonotec Lipid sollte nur begonnen werden, wenn die Patienten ausreichend durch die gleichzeitige Einnahme von Ramipril, Amlodipin und Atorvastatin in der gleichen Dosisstärke kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien mit Tonotec Lipid und anderen Arzneimitteln durchgeführt. Da Tonotec Lipid Ramipril, Amlodipin und Atorvastatin enthält, sind etwaig bekannte Wechselwirkungen dieser Wirkstoffe für Tonotec Lipid von Bedeutung.

Ramipril

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).

Kontraindizierte gleichzeitige Anwendung

Sacubitril/Valsartan

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 Lipid begonnen werden.

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 Dextransulfat aufgrund eines erhöhten Risikos schwerer anaphylaktoider Reaktionen (siehe Abschnitt 4.3): Wenn eine solche Behandlung erforderlich ist, sollte die Verwendung einer anderen Dialysemembran oder eine andere Antihypertensiva-Klasse erwogen werden.

Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung

Kaliumsalze, Heparin, kaliumsparende Diuretika (z. B. Spironolacton, Triamterene, Amilorid) und andere Wirkstoffe, die das Serumkalium erhöhen (einschließlich Angiotensin-II-Antagonisten, Trimethoprim allein oder als Kombinationspräparat mit Sulfamethoxazol, Tacrolimus, Ciclosporin) Es kann zum Auftreten einer Hyperkaliämie kommen. Daher muss das Serumkalium engmaschig überwacht werden

Antihypertensiva (z. B. Diuretika) und andere blutdrucksenkende Wirkstoffe (z. B. Nitrate, trizyklische Antidepressiva, Anästhetika, akute Alkoholaufnahme, Baclofen, Alfuzosin, Doxazosin, Prazosin, Tamsulosin, Terazosin)

Mögliche Verstärkung des Risikos eines Blutdruckabfalls

Vasopressorische Sympathomimetika und andere Wirkstoffe (z. B. Isoproterenol, Dobutamin, Dopamin, Epinephrin), die die antihypertensive Wirkung von Tonotec Lipid schwächen können

Eine regelmäßige Kontrolle des Blutdrucks ist empfehlenswert.

Allopurinol, Immunsuppressiva, Corticosteroide, Procainamid, Zytostatika und andere Substanzen, die das Blutbild verändern können

Erhöhte Wahrscheinlichkeit hämatologischer Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4).

Lithiumsalze

ACE-Hemmer können die Lithiumausscheidung herabsetzen, sodass die toxische Wirkung von Lithium zunehmen kann. Es ist eine regelmäßige Kontrolle des Lithiumserumspiegels erforderlich.

Antidiabetika, einschließlich Insulin

Es kann zu einer Hypoglykämie kommen. Eine regelmäßige Kontrolle des Blutzuckerspiegels ist empfehlenswert.

Nicht-steroidale Antiphlogistika und Acetylsalicylsäure

Eine Verminderung der antihypertensiven Wirkung von Tonotec Lipid ist zu erwarten. Außerdem kann die gleichzeitige Behandlung mit ACE-Hemmern und NSAIDs das Risiko einer Nierenfunktionsstörung und eines Anstiegs des Serumkaliumspiegels erhöhen.

mTOR-Inhibitoren oder DPP-4 Inhibitoren

Patienten, die gleichzeitig mit mTOR-Inhibitoren (z. B. Temsirolimus, Everolimus, Sirolimus) oder Vildagliptin behandelt werden, haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko für Angioödem. Zu Beginn der Behandlung ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Nepriylsin-(NEP)-Inhibitoren

Über ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Angioödem wurde bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und NEP-Inhibitoren wie z. B. Racecadotril berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Amlodipin

Wirkung gleichzeitig angewendeter Arzneimittel auf Amlodipin

CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin und starken oder mittelstarken CYP3A4-Inhibitoren (Proteaseinhibitoren, Azol-Antimykotika, Makrolide wie z. B. Erythromycin oder Clarithromycin, Verapamil oder Diltiazem) 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.

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 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.

Dantrolen (Infusion)

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.

Wirkung von Amlodipin auf gleichzeitig angewendete Arzneimittel

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

Tacrolimus

Es besteht das Risiko eines erhöhten Tacrolimusspiegels im Blut bei gleichzeitiger Gabe mit Amlodipin; der pharmakokinetische Mechanismus dieser Interaktion ist jedoch nicht vollständig geklärt. 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.

mTOR(mechanistic target of Rapamycin)-Inhibitoren

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

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 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.

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 Simvastatinexposition. Bei Patienten, die Amlodipin erhalten, ist die Dosis von Simvastatin auf 20 mg täglich zu beschränken.

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

Atorvastatin

Auswirkungen gleichzeitig verabreichter Arzneimittel auf Atorvastatin

Atorvastatin wird durch das Cytochrom-P-450-Isoenzym 3A4 (CYP3A4) metabolisiert und ist ein Substrat der hepatischen Transporter OATP1B1 (organic anion-transporting polypeptide 1B1) und OATP1B3 (organic anion-transporting polypeptide 1B3). Metaboliten von Atorvastatin sind Substrate von OATP1B1. Atorvastatin wird außerdem als Substrat der Efflux-Transporter P-Glykoprotein (P-gp) und BCRP (breast cancer resistance protein) identifiziert, wodurch die intestinale Resorption und biliäre Ausscheidung von Atorvastatin begrenzt sein könnten (siehe Abschnitt 5.2). Die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die Hemmstoffe von CYP3A4 oder von Transportproteinen sind, kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Atorvastatin und einem erhöhten Myopathierisiko führen. Auch bei der gleichzeitigen Gabe von Atorvastatin zusammen mit anderen Arzneimitteln, die ein Myopathie-induzierendes Potenzial aufweisen, wie etwa Fibrate und Ezetimib, kann das Risiko erhöht sein (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Hemmstoffe von CYP3A4

Es hat sich gezeigt, dass starke CYP3A4-Hemmer die Konzentration von Atorvastatin deutlich erhöhen (siehe Tabelle 1 und die nachfolgenden Erläuterungen). Soweit möglich sollte eine Begleittherapie mit starken CYP3A4-Hemmern (z. B. Ciclosporin, Telithromycin, Clarithromycin, Delavirdin, Stiripentol, Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol, Posaconazol, einigen Virostatika zur Behandlung von HCV [z. B. Elbasvir/Grazoprevir, siehe Abschnitte 4.2 und 4.4] und bestimmte HIV-Protease-Inhibitoren einschließlich Ritonavir, Lopinavir, Atazanavir, Indinavir, Darunavir usw.) vermieden werden. In den Fällen, in denen eine gemeinsame Anwendung dieser Arzneimittel zusammen mit Atorvastatin unumgänglich ist, sollte eine niedrigere Initial- und Maximaldosis erwogen werden und es wird eine entsprechende klinische Kontrolle des Patienten empfohlen (siehe Tabelle 1).

Mittelstarke CYP3A4-Hemmer (z. B. Erythromycin, Diltiazem, Verapamil und Fluconazol) können die Plasmakonzentration von Atorvastatin erhöhen (siehe Tabelle 1). Bei Anwendung von Erythromycin zusammen mit Statinen wurde ein erhöhtes Myopathierisiko beobachtet. Es wurden keine Interaktionsstudien zu den Auswirkungen von Amiodaron oder Verapamil auf Atorvastatin durchgeführt. Amiodaron und Verapamil sind bekannte CYP3A4-Hemmstoffe, und eine Begleittherapie mit Atorvastatin kann daher möglicherweise zu einer erhöhten Atorvastatin-Exposition führen. Deshalb sollte bei einer Begleittherapie mit einem mittelstarken CYP3A4-Hemmer eine niedrigere Maximaldosis von Atorvastatin erwogen werden und es wird eine entsprechende klinische Kontrolle des Patienten empfohlen. Nach dem Behandlungsbeginn oder einer Dosisanpassung des Hemmstoffs wird eine entsprechende klinische Kontrolle empfohlen.

Induktoren von CYP3A4

Die gleichzeitige Anwendung von Atorvastatin und Induktoren des Cytochrom-P-450-Isoenzym 3A4 (z. B. Efavirenz, Rifampicin, Johanniskraut) kann zu unterschiedlich starken Verringerungen der Plasmakonzentration von Atorvastatin führen. Aufgrund des dualen Interaktionsmechanismus von Rifampicin (Induktor des Cytochrom-P-450-Isoenzym 3A4 und Hemmer des hepatozellulären Aufnahmetransporters OATP1B1) wird die gleichzeitige Gabe von Atorvastatin und Rifampicin empfohlen, da eine verzögerte Einnahme von Atorvastatin nach der Gabe von Rifampicin mit einer ausgeprägten Verringerung der Plasmakonzentration von Atorvastatin verbunden war. Die Auswirkungen von Rifampicin auf die Konzentration von Atorvastatin in den Hepatozyten ist jedoch unbekannt, und für den Fall, dass eine Komedikation nicht vermieden werden kann, sollten die Patienten sorgfältig hinsichtlich der Wirksamkeit überwacht werden.

Hemmstoffe von Transportern

Hemmstoffe von Transportproteinen können die systemische Exposition von Atorvastatin erhöhen. Ciclosporin und Letemovir sind beides Inhibitoren von Transportern (z. B. OATP1B1/1B3, P-gp und BCRP), die an der Disposition von Atorvastatin beteiligt sind. Die Hemmung dieser Transporter führt zu einer erhöhten systemischen Exposition von Atorvastatin (siehe Tabelle 1). Die Auswirkungen einer Hemmung von hepatischen Aufnahmetransportern auf die Konzentration von Atorvastatin in Hepatozyten sind nicht bekannt. Falls eine Komedikation nicht vermieden werden kann, werden eine Dosisreduktion und eine klinische Überwachung hinsichtlich der Wirksamkeit empfohlen (siehe Tabelle 1).

Die Anwendung von Atorvastatin bei Patienten, die Letemovir in Kombination mit Ciclosporin einnehmen, wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Gemfibrozil/Fibrate

Bei Monotherapie mit Fibraten treten gelegentlich muskuläre Störungen einschließlich Rhabdomyolyse auf. Bei gleichzeitiger Gabe von Fibraten und Atorvastatin kann das Risiko für das Auftreten derartiger Störungen erhöht sein. Falls eine Komedikation nicht vermieden werden kann, sollte die nied-

Tonotec® Lipid Tabletten



rigste zum Erreichen des Therapieziels notwendige Dosis von Atorvastatin angewendet werden und eine entsprechende Kontrolle des Patienten erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Ezetimib

Die alleinige Anwendung von Ezetimib wird mit dem Auftreten von muskulären Erscheinungen einschließlich Rhabdomyolyse in Verbindung gebracht. Daher kann bei gleichzeitiger Anwendung von Ezetimib und Atorvastatin das Risiko für das Auftreten derartiger Erscheinungen erhöht sein. Es wird eine entsprechende klinische Kontrolle des Patienten empfohlen.

Colestipol

Die Plasmakonzentrationen von Atorvastatin und seinen aktiven Metaboliten waren bei gleichzeitiger Einnahme von Colestipol zusammen mit Atorvastatin erniedrigt (Anteil der Atorvastatin-Konzentration: 0,74). Die lipidsenkende Wirkung war jedoch bei gleichzeitiger Einnahme von Atorvastatin und Colestipol größer als bei alleiniger Gabe der jeweiligen Arzneimittel.

Fusidinsäure

Das Risiko einer Myopathie einschließlich Rhabdomyolyse kann bei gleichzeitiger systemischer Gabe von Fusidinsäure und Statinen erhöht sein. Der dieser Wechselwirkung zugrundeliegende Mechanismus (ob pharmakodynamisch oder pharmakokinetisch oder beides) ist derzeit noch nicht bekannt. Bei Patienten, die diese Kombination erhielten, wurde über das Auftreten einer

Rhabdomyolyse berichtet (darunter einige Fälle mit Todesfolge).

Sofern eine systemische Behandlung mit Fusidinsäure notwendig ist, ist die Behandlung mit Atorvastatin während der gesamten Dauer der Behandlung mit Fusidinsäure abzusetzen (siehe Abschnitt 4.4).

Colchicin

Obwohl keine Studien mit Atorvastatin und Colchicin durchgeführt wurden, sind Fälle von Myopathie bekannt, bei denen Atorvastatin gleichzeitig mit Colchicin verabreicht wurde. Atorvastatin und Colchicin dürfen nur mit besonderer Vorsicht gleichzeitig verordnet werden.

Auswirkungen von Atorvastatin auf gleichzeitig verabreichte Arzneimittel

Digoxin

Bei gleichzeitiger, mehrmaliger Einnahme von 10 mg Atorvastatin und Digoxin erhöhte sich die Steady-State-Plasmakonzentration von Digoxin geringfügig. Patienten, die gleichzeitig Digoxin einnehmen, sollten deshalb entsprechend überwacht werden.

Orale Kontrazeptiva

Die gleichzeitige Einnahme von Atorvastatin zusammen mit oralen Kontrazeptiva führte zu einem Anstieg der Plasmakonzentrationen von Norethisteron und Ethinylestradiol.

Warfarin

In einer klinischen Studie bei Patienten unter einer Dauertherapie mit Warfarin führte die gleichzeitige Einnahme von 80 mg Atorva-

statin täglich und Warfarin zu einer geringen (ca. 1,7 Sekunden) Abnahme der Prothrombinzeit während der ersten 4 Behandlungstage, wobei die Prothrombinzeit innerhalb von 15 Tagen Anwendung von Atorvastatin wieder Normalwerte erreichte. Obwohl nur sehr seltene Fälle einer klinisch signifikanten Wechselwirkung mit Antikoagulanzen berichtet wurden, sollte bei Patienten, die Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ einnehmen, vor der ersten Anwendung von Atorvastatin und während der ersten Therapiephase die Prothrombinzeit so häufig bestimmt werden, dass sichergestellt ist, dass keine signifikante Änderung der Prothrombinzeit eintritt. Wenn dann eine stabile Prothrombinzeit gesichert ist, kann sie in den Abständen, wie sie für Patienten unter Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ üblich ist, kontrolliert werden. Wenn die Dosis von Atorvastatin verändert oder die Therapie abgebrochen wird, sollte die gleiche Vorgehensweise gewählt werden. Bei Patienten ohne Antikoagulantientherapie wurde Atorvastatin nicht mit Blutungen oder Veränderungen der Prothrombinzeit in Verbindung gebracht.

Arzneimittelwechselwirkungen

Siehe Tabelle 1 unten und Tabelle 2 auf Seite 7

Tabelle 1: Auswirkungen gleichzeitig verabreichter Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Atorvastatin

Gleichzeitig verabreichtes Arzneimittel und Dosierung	Atorvastatin		
	Dosis (mg)	AUC ^a -Verhältnis	Klinische Empfehlungen [#]
Glecaprevir 400 mg einmal täglich/Pibrentasvir 120 mg einmal täglich, 7 Tage	10 mg einmal täglich für 7 Tage	8,3	Eine gemeinsame Anwendung mit Präparaten, die Glecaprevir oder Pibrentasvir enthalten, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Tipranavir 500 mg zweimal täglich/Ritonavir 200 mg zweimal täglich, 8 Tage (Tag 14 bis 21)	40 mg an Tag 1, 10 mg an Tag 20	9,4	Falls eine Komedikation mit Atorvastatin notwendig ist, 10 mg/Tag Atorvastatin nicht überschreiten.
Telaprevir 750 mg alle 8 Stunden, 10 Tage	20 mg als Einzelgabe	7,9	Eine klinische Überwachung dieser Patienten wird empfohlen.
Ciclosporin 5,2 mg/kg/Tag, stabile Dosis	10 mg einmal täglich über 28 Tage	8,7	
Lopinavir 400 mg zweimal täglich/Ritonavir 100 mg zweimal täglich, 14 Tage	20 mg einmal täglich über 4 Tage	5,9	Falls eine Komedikation mit Atorvastatin notwendig ist, wird eine niedrigere Atorvastatin-Erhaltungsdosis empfohlen. Bei höheren Atorvastatin-Dosen als 20 mg wird eine klinische Überwachung dieser Patienten empfohlen.
Clarithromycin 500 mg zweimal täglich, 9 Tage	80 mg einmal täglich über 8 Tage	4,5	
Saquinavir 400 mg zweimal täglich/Ritonavir (300 mg zweimal täglich von Tag 5 bis 7, Erhöhung auf 400 mg zweimal täglich an Tag 8), Tag 4 bis 18, jeweils 30 Minuten nach der Atorvastatin-Gabe	40 mg einmal täglich über 4 Tage	3,9	Falls eine Komedikation mit Atorvastatin notwendig ist, wird eine niedrigere Atorvastatin-Erhaltungsdosis empfohlen. Bei höheren Atorvastatin-Dosen als 40 mg wird eine klinische Überwachung dieser Patienten empfohlen.
Darunavir 300 mg zweimal täglich/Ritonavir 100 mg zweimal täglich, 9 Tage	10 mg einmal täglich über 4 Tage	3,4	
Itraconazol 200 mg einmal täglich, 4 Tage	40 mg als Einmalgabe	3,3	
Fosamprenavir 700 mg zweimal täglich/Ritonavir 100 mg zweimal täglich, 14 Tage	10 mg einmal täglich über 4 Tage	2,5	
Fosamprenavir 1400 mg zweimal täglich, 14 Tage	10 mg einmal täglich über 4 Tage	2,3	
Elbasvir 50 mg einmal täglich/Grazoprevir 200 mg einmal täglich, 13 Tage	10 mg Einzeldosis	1,95	Bei gemeinsamer Anwendung mit Präparaten, die Elbasvir oder Grazoprevir enthalten, sollte die Atorvastatin-Dosis eine Tagesdosis von 20 mg nicht überschreiten.

Fortsetzung der Tabelle 1 auf Seite 7

Fortsetzung der Tabelle 1

Gleichzeitig verabreichtes Arzneimittel und Dosierung	Atorvastatin		
	Dosis (mg)	AUC&-Verhältnis	Klinische Empfehlungen [#]
Letermovir 480 mg einmal täglich, 10 Tage	20 mg als Einmalgabe	3,29	Bei gemeinsamer Anwendung mit Präparaten, die Letermovir enthalten, sollte die Atorvastatin-Dosis eine Tagesdosis von 20 mg nicht überschreiten.
Nelfinavir 1250 mg zweimal täglich, 14 Tage	10 mg einmal täglich über 28 Tage	1,74	keine besonderen Empfehlungen
Grapefruitsaft, 240 ml, einmal täglich*	40 mg als Einmalgabe	1,37	Große Mengen Grapefruitsaft und Atorvastatin sollten nicht gleichzeitig eingenommen werden.
Diltiazem 240 mg einmal täglich, 28 Tage	40 mg als Einmalgabe	1,51	Nach Therapiebeginn oder Dosisanpassung von Diltiazem wird eine geeignete klinische Überwachung dieser Patienten empfohlen.
Erythromycin 500 mg viermal täglich, 7 Tage	10 mg Einmalgabe	1,33	Es werden eine niedrigere Maximaldosis und eine klinische Überwachung dieser Patienten empfohlen.
Amlodipin 10 mg als Einmalgabe	80 mg als Einmalgabe	1,18	keine besonderen Empfehlungen
Cimetidin 300 mg viermal täglich, 2 Wochen	10 mg einmal täglich über 2 Wochen	1,00	keine besonderen Empfehlungen
Colestipol 10 g zweimal täglich, 24 Wochen	40 mg einmal täglich über 8 Wochen	0,74**	keine besonderen Empfehlungen
Antazidasuspension aus Magnesium- und Aluminiumhydroxid, 30 ml viermal täglich, 17 Tage	10 mg einmal täglich über 15 Tage	0,66	keine besonderen Empfehlungen
Efavirenz 600 mg einmal täglich, 14 Tage	10 mg über 3 Tage	0,59	keine besonderen Empfehlungen
Rifampicin 600 mg einmal täglich, 7 Tage (gleichzeitige Verabreichung)	40 mg als Einmalgabe	1,12	Falls eine Komedikation notwendig ist, wird eine gleichzeitige Verabreichung von Atorvastatin zusammen mit Rifampicin unter klinischer Kontrolle empfohlen.
Rifampicin 600 mg einmal täglich, 5 Tage (getrennte Verabreichung)	40 mg als Einmalgabe	0,20	
Gemfibrozil 600 mg zweimal täglich, 7 Tage	40 mg als Einmalgabe	1,35	Es werden eine niedrigere Initialdosis und eine klinische Überwachung dieser Patienten empfohlen.
Fenofibrat 160 mg einmal täglich, 7 Tage	40 mg als Einmalgabe	1,03	Es werden eine niedrigere Initialdosis und eine klinische Überwachung dieser Patienten empfohlen.
Boceprevir 800 mg dreimal täglich, 7 Tage	40 mg als Einmalgabe	2,3	Es werden eine niedrigere Initialdosis und eine klinische Überwachung dieser Patienten empfohlen. Die Atorvastatin-Dosis sollte bei gleichzeitiger Gabe von Boceprevir 20 mg täglich nicht überschreiten.

& Angabe als Verhältnis der Behandlungen (Komedikation plus Atorvastatin im Vergleich zu Atorvastatin allein)

Zur klinischen Signifikanz siehe Abschnitte 4.4 und 4.5

* Enthält einen oder mehrere Inhaltsstoffe, die CYP3A4 hemmen, und kann die Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln, die durch CYP3A4 metabolisiert werden, erhöhen. Ein Glas Grapefruitsaft (240 ml) führte darüber hinaus zu einer 20,4%igen Abnahme der AUC des aktiven Orthohydroxy-Metaboliten. Große Mengen Grapefruitsaft (mehr als 1,2 Liter täglich über 5 Tage) erhöhten die AUC von Atorvastatin um das 2,5-Fache sowie die AUC der aktiven (Atorvastatin und Metaboliten) HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren um das 1,3-Fache.

** Verhältnis basierend auf einer einzelnen Probe 8 bis 16 Stunden nach der Dosierung.

Tabelle 2: Auswirkungen von Atorvastatin auf die Pharmakokinetik von gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln

Atorvastatin und Dosierung	Gleichzeitig verabreichte Arzneimittel		
	Arzneimittel und Dosierung (mg)	AUC&-Verhältnis	Klinische Empfehlungen
80 mg einmal täglich über 10 Tage	Digoxin 0,25 mg einmal täglich, 20 Tage	1,15	Patienten, die Digoxin einnehmen, sollten in geeigneter Weise überwacht werden.
40 mg einmal täglich über 22 Tage	Orale Kontrazeptiva einmal täglich, 2 Monate – Norethindron 1 mg – Ethinylestradiol 35 µg	1,28 1,19	keine besonderen Empfehlungen
80 mg einmal täglich über 15 Tage	* Phenazon 600 mg als Einmalgabe	1,03	keine besonderen Empfehlungen
10 mg als Einmalgabe	Tipranavir 500 mg zweimal täglich/Ritonavir 200 mg zweimal täglich, 7 Tage	1,08	keine besonderen Empfehlungen
10 mg einmal täglich über 4 Tage	Fosamprenavir 1400 mg zweimal täglich, 14 Tage	0,73	keine besonderen Empfehlungen
10 mg einmal täglich über 4 Tage	Fosamprenavir 700 mg zweimal täglich/Ritonavir 100 mg zweimal täglich, 14 Tage	0,99	keine besonderen Empfehlungen

& Angabe als Verhältnis der Behandlungen (Komedikation plus Atorvastatin im Vergleich zu Atorvastatin alleine)

* Bei gleichzeitiger Mehrfachgabe von Atorvastatin und Phenazon zeigten sich nur geringe oder nicht erkennbare Auswirkungen auf die Clearance von Phenazon.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die Anwendung von Tonotec Lipid ist während der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung geeignete Empfängnisverhütungsmethoden anwenden (siehe Abschnitt 4.3).

Schwangerschaft

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. 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/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 Abschnitt 4.3).

Amlodipin

Die Sicherheit von Amlodipin während der Schwangerschaft wurde nicht untersucht. In tierexperimentellen Studien wurde bei hohen Dosen eine Reproduktionstoxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Atorvastatin

Die Sicherheit von Atorvastatin während der Schwangerschaft wurde nicht untersucht. Bei schwangeren Frauen wurden keine kontrollierten klinischen Studien mit Atorvastatin durchgeführt. Es liegen seltene Berichte über kongenitale Anomalien nach intrauteriner Exposition mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren vor. In Studien an Tieren hat sich eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Eine Behandlung der Mutter mit Atorvastatin kann beim Fötus die Konzentration von Mevalonat, einem Vorprodukt der Cholesterinbiosynthese, verringern. Atherosklerose ist ein chronischer Prozess, und das übliche Absetzen einer lipidsenkenden Therapie während der Schwangerschaft sollte nur einen geringen Einfluss auf das Langzeitrisiko einer primären Hypercholesterinämie haben.

Deshalb sollte Atorvastatin von schwangeren Frauen, von Frauen, die schwanger werden möchten, oder glauben, schwanger zu sein, nicht angewendet werden. Für den Zeitraum der Schwangerschaft oder bis bekannt ist,

dass keine Schwangerschaft vorliegt, sollte die Therapie mit Atorvastatin abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Ramipril

Zur Anwendung von Ramipril während der Stillzeit liegen nur ungenügende Erkenntnisse vor (siehe Abschnitt 5.2).

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.

Atorvastatin

Ob Atorvastatin oder seine Metaboliten in die menschliche Muttermilch übertreten, ist nicht bekannt. Bei Ratten wurden in der Milch ähnliche Konzentrationen von Atorvastatin und seinen aktiven Metaboliten wie im Plasma gemessen (siehe Abschnitt 5.3). Wegen der Gefahr schwerer Nebenwirkungen sollten Frauen, die Atorvastatin einnehmen, ihre Säuglinge nicht stillen. Atorvastatin ist in der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Es wurden keine Fertilitätsstudien mit Tonotec Lipid durchgeführt.

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).

Atorvastatin

In tierexperimentellen Studien hatte Atorvastatin keinen Einfluss auf die Fruchtbarkeit von männlichen oder weiblichen Tieren (siehe Abschnitt 5.3).

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

Tonotec Lipid kann einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

Einige Nebenwirkungen (etwa die Symptome einer Blutdrucksenkung, wie Schwindel und Kopfschmerzen, Müdigkeit oder Übelkeit) 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.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei der Behandlung mit Ramipril, Amlodipin und Atorvastatin sind bei einer Ein-

nahme der Monokomponenten anhaltender Reizhusten, Hypotonie bedingte Reaktionen, Schläfrigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Palpitationen, Hautrötung mit Wärmegefühl, Bauchschmerzen, Übelkeit, Knöchelschwellungen, Ödem, Müdigkeit, Nasopharyngitis, allergische Reaktionen, Hyperglykämie, Halsschmerzen, Epistaxis, Obstipation, Blähungen, Dyspepsie, Myalgie, Athralgie, veränderte Leberfunktionstests und erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut.

Schwerwiegende Nebenwirkungen sind Angioödem, Hyperkaliämie, Nieren- oder Leberschäden, Pankreatitis, Neutropenie/Agranulozytose, schwere Hautreaktionen, Rhabdomyolyse und nekrotisierende autoimmune Myopathie.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen:

Die folgenden Nebenwirkungen wurden während der Behandlung mit Ramipril, Amlodipin oder Atorvastatin bei einer Einnahme als Monokomponenten mit den folgenden Häufigkeiten beobachtet:

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)

Siehe Tabelle auf Seite 9

Atorvastatin

Wie bei anderen HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren wurde bei Patienten, die mit Atorvastatin behandelt wurden, ein Anstieg der Serumtransaminasen beobachtet. Diese Veränderungen waren normalerweise geringfügig und vorübergehend und führten nicht zu einem Behandlungsabbruch. Klinisch relevante Erhöhungen (um mehr als das 3-Fache des oberen Normwertes) der Transaminasen traten bei 0,8 % der Patienten unter Atorvastatin auf. Diese Erhöhungen waren dosisabhängig und bei allen Patienten reversibel.

Erhöhte Kreatinkinase (CK)-Konzentrationen im Serum, die über dem 3-Fachen des oberen Normwertes lagen, wurden in klinischen Studien bei 2,5 % der Patienten unter Behandlung mit Atorvastatin beobachtet, ähnlich wie bei anderen HMG-CoA-Reduktase-Hemmern. Werte über dem 10-Fachen des oberen Normwertes traten bei 0,4 % der mit Atorvastatin behandelten Patienten auf (siehe Abschnitt 4.4).

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei einigen Statinen berichtet:

- Störung der Sexualfunktion
- Depressionen
- in Ausnahmefällen und besonders bei Langzeittherapie eine interstitielle Lungenkrankheit (siehe Abschnitt 4.4)
- Diabetes mellitus: Die Häufigkeit ist abhängig von dem Vorhandensein oder dem Fehlen von Risikofaktoren (Nüchternblutzucker $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², erhöhte Triglyceridwerte, bestehende Hypertonie).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuier-

Häufigkeit	Ramipril	Amlodipin	Atorvastatin
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Häufig			Nasopharyngitis
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
Sehr selten		Leukozytopenie, Thrombozytopenie	
Nicht bekannt	Knochenmarkdepression, Panzytopenie, hämolytische Anämie		
Erkrankungen des Immunsystems			
Häufig			allergische Reaktionen
Sehr selten		allergische Reaktionen	anaphylaktische Reaktionen
Nicht bekannt	anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen, Anstieg antinukleäre Antikörper		
Endokrine Störungen			
Nicht bekannt	Syndrom der inadäquaten antidiuretischen Hormonsekretion (SIADH)		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Häufig	Anstieg der Serumkaliumkonzentration		Hyperglykämie
Gelegentlich	Anorexie, Appetitlosigkeit		Hypoglykämie, Gewichtszunahme, Anorexie,
Sehr selten		Hyperglykämie	
Nicht bekannt	Abfall des Serumnatriums		
Psychiatrische Erkrankungen			
Gelegentlich	depressive Verstimmungen, Angst, Nervosität, Unruhe, Schlafstörungen einschl. Somnolenz	Depression, Stimmungsschwankungen (einschließlich Angst), Schlaflosigkeit	Alpträume, Schlaflosigkeit
Selten	Verwirrtheit	Verwirrung	
Nicht bekannt	Aufmerksamkeitsstörungen		
Erkrankungen des Nervensystems			
Häufig	Kopfschmerzen, Schwindel	Somnolenz, Schwindel, Kopfschmerzen (insbesondere zu Beginn der Behandlung)	Kopfschmerzen
Gelegentlich	Vertigo, Parästhesien, Verlust des Geschmackssinns, Geschmacksstörungen	Tremor, Geschmacksstörungen, Synkope, Hypästhesien, Parästhesien	Benommenheit, Parästhesien, Hypästhesien, Geschmacksstörungen, Amnesie
Selten	Tremor, Gleichgewichtsstörungen		periphere Neuropathie
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	Myasthenia gravis
Augenerkrankungen			
Häufig		Sehstörungen (einschl. Diplopie)	
Gelegentlich	Sehstörungen einschl. verschwommenes Sehen		verschwommenes Sehen
Selten	Konjunktivitis		Sehstörungen
Nicht bekannt			okuläre Myasthenie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			
Gelegentlich		Tinnitus	Tinnitus
Selten	Hörstörungen, Tinnitus		
Sehr selten			Gehörverlust

Fortsetzung der Tabelle

Häufigkeit	Ramipril	Amlodipin	Atorvastatin
Herzerkrankungen			
Häufig		Palpitationen	
Gelegentlich	Myokardischämie einschl. Angina pectoris oder Myokardinfarkt, Tachykardie, Arrhythmie, Palpitationen, periphere Ödeme	Arrhythmie (einschl. Bradykardie, ventrikulärer Tachykardie und Vorhofflimmern)	
Sehr selten		Myokardinfarkt	
Gefäßerkrankungen			
Häufig	Hypotonie, orthostatischer Blutdruckabfall, Synkope	Hautrötung mit Wärmegefühl (Flush)	
Gelegentlich	Flush	hypotone Kreislaufreaktionen	
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	pharyngolaryngeale Schmerzen, Epistaxis
Gelegentlich	Bronchospasmus einschl. Verschlechterung eines Asthmas bronchiale, Schwellungen der Nasenschleimhaut	Husten, Rhinitis	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Häufig	Entzündungen des Magen-Darm-Traktes, Verdauungsstörungen, Bauchschmerzen, Dyspepsie, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen	Bauchschmerzen, Übelkeit, Dyspepsie, veränderte Darmentleerungsgewohnheiten (einschl. Durchfall und Obstipation)	Obstipation, Blähungen, Dyspepsie, Übelkeit, Durchfall
Gelegentlich	Pankreatitis (in Ausnahmefällen mit Todesfolge), Anstieg der Pankreasenzyme, Angioödem des Dünndarms, Schmerzen im Oberbauch einschl. Gastritis, Obstipation, Mundtrockenheit	Erbrechen, Mundtrockenheit	Erbrechen, Ober- und Unterbauchschmerzen, Aufstoßen, Pankreatitis
Selten	Glossitis		
Sehr selten		Pankreatitis, Gastritis, Gingivahyperplasie	
Nicht bekannt	Stomatitis aphthosa		
Leber- und Gallenerkrankungen			
Gelegentlich	Erhöhung von Leberenzymen und/oder des konjugierten Bilirubins		Hepatitis
Selten	cholestatiche Gelbsucht, Leberzellschäden		Cholestase
Sehr selten		Ikterus, Hepatitis, Anstieg hepatisches Enzym*	Leberversagen
Nicht bekannt	akutes Leberversagen, cholestatiche oder zytolytische Hepatitis (in Ausnahmefällen mit Todesfolge)		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
Häufig	Exanthem, insbesondere makulopapulös		
Gelegentlich	Angioödem, in Ausnahmefällen kann die Atemwegsobstruktion aufgrund der Angioödem tödlich sein; Pruritus, Hyperhidrose	Alopezie, Purpura, Hautverfärbung, vermehrtes Schwitzen (Hyperhidrose), Pruritus, Ausschlag, Exanthem, Urtikaria	Urtikaria, Hautausschlag, Pruritus, Alopezie
Selten	exfoliative Dermatitis, Urtikaria, Onycholyse		angioneurotisches Ödem, bullöses Exanthem einschl. Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse
Sehr selten	Photosensitivität	Angioödem, Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, Quincke-Ödem, Lichtempfindlichkeit	
Nicht bekannt	toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, Pemphigus, Verschlimmerung einer Psoriasis, psoriasiforme Dermatitis, pemphigoides oder lichenoides Exanthem oder Enanthem, Alopezie	toxische epidermale Nekrolyse	

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 11

Fortsetzung der Tabelle

Häufigkeit	Ramipril	Amlodipin	Atorvastatin
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			
Häufig	Muskelkrämpfe, Myalgie	Knöchelschwellung, Muskelkrämpfe	Myalgie, Arthralgie, Schmerzen in den Extremitäten, Muskelspasmen, Gelenkschwellungen, Rückenschmerzen
Gelegentlich	Arthralgie	Arthralgie, Myalgie, Rückenschmerzen	Nackenschmerzen, Muskelschwäche
Selten			Myopathie, Myositis, Rhabdomyolyse, Muskelruptur, Tendopathie (manchmal verkompliziert durch eine Sehnenruptur)
Sehr selten			Lupus-ähnliches Syndrom
Nicht bekannt			nekrotisierende autoimmune Myopathie (siehe Abschnitt 4.4)
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	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			
Gelegentlich	vorübergehende erektile Impotenz, verminderte Libido	Impotenz, Gynäkomastie	
Sehr selten			Gynäkomastie
Nicht bekannt	Gynäkomastie		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Sehr häufig		Ödeme	
Häufig	Brustkorbschmerzen, Müdigkeit	Müdigkeit, Schwächegefühl	
Gelegentlich	Fieber	Thoraxschmerzen, Schmerzen, Unwohlsein	Unwohlsein, Asthenie, Schmerzen im Brustkorb, periphere Ödeme, Erschöpfung, Fieber
Selten	Asthenie		
Untersuchungen			
Häufig			veränderte Leberfunktionstests, erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut
Gelegentlich		Gewicht erhöht, Gewicht erniedrigt	positiver Test auf weiße Blutzellen im Urin

* meistens in Zusammenhang mit Cholestase

liche 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

Es gibt keine Erfahrungen mit Überdosierungen von Tonotec Lipid bei Menschen.

Symptome

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

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

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

Behandlung

Der Patient muss engmaschig überwacht werden. Die Therapie ist symptomatisch und unterstützend. Zu hilfreichen Maßnahmen gehören eine primäre Detoxifikation (Magenspülung, Gabe eines Adsorptionsmittels wie medizinische Kohle) 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.

Bei klinisch relevanter Hypotonie aufgrund einer Überdosis Amlodipin bedarf es aktiver Unterstützung des Herz-Kreislauf-Systems einschließlich engmaschiger Überwachung von Herz- und Lungenfunktion, Hochlagerung der Extremitäten und Kontrolle der Flüssigkeitsbilanz und der Urinausscheidung.

Zur Wiederherstellung des Gefäßtonus und des Blutdrucks kann ein Vasokonstriktor verabreicht werden, sofern dieser nicht kontraindiziert ist. Intravenös verabreichtes Calciumgluconat kann bei der Umkehr der Effekte der Calciumkanalblockade durch Amlodipin von Nutzen sein. Da Amlodipin in großem Umfang an Plasmaproteine gebunden wird, ist eine Dialyse nicht Erfolg versprechend.

Eine spezielle Behandlung bei Überdosierung mit Atorvastatin ist nicht verfügbar. Bei Überdosierung sollte der Patient symptomatisch behandelt werden und es sollten, falls erforderlich, unterstützende Maßnahmen ergriffen werden. Leberfunktionstests sollten durchgeführt und die CK-Werte im Serum überprüft werden. Durch eine Hämodialyse ist keine Besserung zu erwarten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, Kombinationen
ATC-Code: C10BX18 Atorvastatin, Amlodipin und Ramipril

Wirkmechanismus

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.

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).

Atorvastatin

Atorvastatin ist ein selektiver, kompetitiver Hemmstoff der HMG-CoA-Reduktase. Dieses Enzym katalysiert geschwindigkeitsbestimmend die Umwandlung von 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym-A zu Mevalonat, dem Vorläufer von Sterolen einschließlich des Cholesterins. In der Leber werden Triglyceride und Cholesterin in Very-Low-Density-Lipoproteine (VLDL) eingebaut und zum weiteren Transport in periphere Gewebe an das Plasma abgegeben. Low-Density-Lipoproteine (LDL) entstehen aus VLDL und werden vorwiegend durch den Rezeptor mit hoher Affinität für LDL (LDL-Rezeptor) abgebaut.

Pharmakodynamische Wirkungen

Ramipril

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.

Amlodipin

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 Arteriolen 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.

Atorvastatin

Atorvastatin senkt die Konzentrationen von Plasmacholesterin und Lipoproteinen im Serum durch Hemmung der HMG-CoA-Reduktase und demzufolge der Cholesterinbiosynthese in der Leber und erhöht die Anzahl der hepatischen LDL-Rezeptoren auf der Zelloberfläche, wodurch die Aufnahme und der Abbau von LDL beschleunigt werden.

Atorvastatin senkt die LDL-Produktion und die Anzahl von LDL-Teilchen. Atorvastatin bewirkt einen tiefgreifenden und anhaltenden Anstieg der LDL-Rezeptor-Aktivität, verbunden mit einer günstigen Veränderung in der Qualität der zirkulierenden LDL-Partikel. Atorvastatin bewirkt eine Reduktion von LDL-Cholesterin bei Patienten mit familiärer Homozygoter Hypercholesterinämie, einer Patientenpopulation, die üblicherweise nicht auf lipidsenkende Arzneimittel anspricht.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Ramipril

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 bis 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).

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

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

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

Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität, während ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde. Aufgrund vergleichbarer

pharmakodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten übertragbar.

Aus diesem Grund 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).

Amlodipin

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

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

Atorvastatin

In einer Dosis-Wirkungs-Studie konnte gezeigt werden, dass Atorvastatin zu einer Erniedrigung der Konzentrationen von Gesamtcholesterin (um 30 bis 46%), LDL-Cholesterin (um 41 bis 61%), Apolipoprotein B (um 34 bis 50%) und Triglyceriden (um 14 bis 33%) führt und gleichzeitig in variablem Ausmaß die Konzentrationen von HDL-Cholesterin und Apolipoprotein-A-1 erhöht. Diese Ergebnisse treffen in gleichem Maß auf Patienten mit Heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie, nicht familiären Formen der Hypercholesterinämie sowie Gemischter Hyperlipidämie einschließlich Patienten mit nicht insulinabhängigem Diabetes mellitus zu.

Die Senkung des Gesamt-Cholesterins, LDL-Cholesterins und Apolipoproteins B zeigte nachweislich eine Reduktion des Risikos kardiovaskulärer Ereignisse und kardiovaskulärer Todesfälle.

Ramipril, Amlodipin und Atorvastatin-Kombinationstherapie

Bei Patienten mit Bluthochdruck und metabolischem Syndrom oder Diabetes mellitus hat sich die Kombination von Ramipril, Amlodipin und Atorvastatin, die in der 12-monatigen Studie bei einer Untergruppe von Patienten angewendet wurde, als wirksam zur Blutdrucksenkung erwiesen und zusätzlich zur Senkung des Cholesterinspiegels. Abhängig von den Blutdruckwerten bei den Visiten wurde ausgehend von der Monotherapie eine Hochtitration der hypertensiven Behandlung mit Dosiserhöhungen

sowie der Zugabe der zweiten antihypertensiven Behandlung durchgeführt. Die Studie zeigte auch, dass nur bei einem Fünftel der untersuchten Patienten eine hypertensive Monotherapie ausreichend war.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Tonotec Lipid eine produktspezifische Freistellung bei Kindern unter 18 Jahren (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen) 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

Die Bioäquivalenz zwischen der festen Kombination von Ramipril/Amlodipin/Atorvastatin und der gleichzeitigen Gabe von Ramipril, Amlodipin und Atorvastatin als einzelne Tabletten konnte nachgewiesen werden.

Ramipril, Amlodipin und Atorvastatin-Kombinationstherapie

Daten einer stationären Wechselwirkungsstudie mit 5 mg Ramipril, 5 mg Amlodipin und 40 mg Atorvastatin an 18 gesunden Probanden zeigen, dass sich die Pharmakokinetik von Ramipril verändert, wenn die drei Wirkstoffe zusammen verabreicht werden.

Die mittleren Spitzenplasmaspiegel- und die AUC-Werte von Ramipril sind in Gegenwart von Amlodipin und Atorvastatin um rund 83 bzw. 50 % erhöht.

Es wurde keine Wirkung auf die AUC des aktiven Metaboliten Ramiprilat gezeigt, aber die mittleren Spitzenplasmaspiegel von Ramiprilat waren um rund 56 % erhöht.

Die Pharmakokinetik von Amlodipin ist bei der gleichzeitigen Verabreichung der drei Wirkstoffe unverändert.

Es wurde keine Wirkung auf die AUC von Atorvastatin gezeigt, aber die Spitzenplasmaspiegel von Atorvastatin waren in Gegenwart von Ramipril und Amlodipin leicht erhöht.

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 %.

Biotransformation

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

Elimination

Die Ausscheidung der Metaboliten erfolgt größtenteils renal.

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

Die effektive Halbwertszeit 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.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte 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.

Eingeschränkte Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2)

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

Stillzeit

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

Amlodipin

Resorption, Verteilung

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.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Ältere Patienten

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

Atorvastatin

Resorption

Atorvastatin wird nach oraler Einnahme rasch resorbiert; maximale Plasmaspiegel (C_{max}) werden nach 1 bis 2 Stunden erreicht. Das Ausmaß der Resorption steigt proportional mit der Wirkstoffdosis an. Atorvastatin Filmtabletten sind im Vergleich zu einer oralen Lösung zu 95 bis 99 % biologisch verfügbar. Die absolute Bioverfügbarkeit von Atorvastatin beträgt annähernd 12 %, und die systemisch verfügbare Hemmaktivität der HMG-CoA-Reduktase beträgt ca. 30 %. Die geringe systemische Verfügbarkeit wird der präsystemischen Clearance in der gastrointestinalen Mukosa und/oder einem First-Pass-Metabolismus in der Leber zugeschrieben.

Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen von Atorvastatin beträgt ca. 381 Liter. Atorvastatin wird zu mindestens 98 % an Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation

Atorvastatin wird vom Cytochrom-P-450-Isoenzym 3A4 zu ortho- und parahydroxylierten Derivaten und verschiedenen Beta-Oxidationsprodukten metabolisiert. Diese Produkte werden zum Teil durch Glucuronidierung weiter metabolisiert. *In vitro* ist die Hemmung der HMG-CoA-Reduktase durch ortho- und parahydroxylierte Metaboliten und durch Atorvastatin äquivalent.

Annähernd 70 % der zirkulierenden Hemmaktivität für die HMG-CoA-Reduktase werden den aktiven Metaboliten zugeschrieben.

Elimination

Atorvastatin wird nach hepatischer und/oder extrahepatischer Umwandlung hauptsächlich über die Galle eliminiert. Jedoch scheint Atorvastatin keinem signifikanten enterohepatischen Kreislauf zu unterliegen. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit von Atorvastatin aus dem Plasma beträgt beim Menschen annähernd 14 Stunden. Die Halbwertszeit für die HMG-CoA-Reduktase-Hemmaktivität beträgt annähernd 20 bis

30 Stunden. Dies wird auf den Beitrag der aktiven Metaboliten zurückgeführt.

Atorvastatin ist ein Substrat der hepatischen Transporter OATP1B1 (organic-anion transporting polypeptide 1B1) and OATP1B3 (organic anion-transporting polypeptide 1B3). Metaboliten von Atorvastatin sind Substrate von OATP1B1. Atorvastatin wird außerdem als Substrat der Efflux-Transporter P-Glykoprotein (P-gp) und BCRP (breast cancer resistance protein) identifiziert, wodurch die intestinale Resorption und biliäre Ausscheidung von Atorvastatin begrenzt sein könnten.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Der Plasmaspiegel von Atorvastatin und seinen aktiven Metaboliten ist bei gesunden älteren Menschen höher als bei jungen Erwachsenen, während die Wirkung auf die Lipide bei älteren Patienten vergleichbar zu der bei jungen Patienten ist.

Geschlecht

Die Konzentrationen von Atorvastatin und seinen aktiven Metaboliten unterscheiden sich bei Frauen (ungefähr 20 % höherer C_{max} und ca. 10 % geringerer AUC-Wert) von denen bei Männern. Diese Unterschiede hatten keine klinische Bedeutung; es resultiert daraus keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Wirkung auf die Lipide zwischen Männern und Frauen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine Erkrankung der Nieren hat keinen Einfluss auf die Plasmaspiegel von Atorvastatin und seine aktiven Metaboliten oder ihre Wirkungen auf die Lipide.

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Plasmakonzentrationen von Atorvastatin und seinen aktiven Metaboliten sind deutlich erhöht (C_{max} annähernd 16-fach und AUC annähernd 11-fach) bei Patienten mit einer chronischen, durch Alkohol bedingten Lebererkrankung (Child-Pugh B).

SLCO1B1-Polymorphie

Die hepatische Aufnahme aller HMG-CoA-Reduktase-Hemmstoffe einschließlich Atorvastatin geschieht u. a. über den OATP1B1-Transporter. Bei Patienten mit SLCO1B1-Polymorphie besteht das Risiko einer erhöhten Aufnahme von Atorvastatin, was zu einem erhöhten Rhabdomyolyse-Risiko führen kann (siehe Abschnitt 4.4). Eine Nukleotidpolymorphie in dem Gen, das für OATP1B1 codiert (SLCO1B1 c.521CC) führt, im Vergleich zu Personen ohne diese Genotyp-Variante (c.521TT), zu einer 2,4-fach höheren Atorvastatin-Exposition (AUC). Bei diesen Patienten ist darüber hinaus eine genetisch bedingte Störung der hepatischen Aufnahme von Atorvastatin möglich. Eventuelle Auswirkungen auf die Wirksamkeit sind nicht bekannt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Ramipril

Die orale Gabe von Ramipril bei Nagern und Hunden zeigte keine akute Toxizität. Studien mit chronischer oraler Gabe bei Ratten, Hunden und Affen ergaben Anzeichen von Elektrolytverschiebungen im Plasma und Blutbildveränderungen bei allen drei Spezies.

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

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).

Mutagenität

Umfassende Studien zur Mutagenität mit mehreren Testmodellen ergaben keine Anzeichen für mutagene oder geschädigende Eigenschaften von Ramipril.

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

Amlodipin

Reproduktionstoxizität

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

Beeinträchtigung der Fertilität

Bei Dosierungen bis zu 10 mg/kg/Tag (das 8-Fache* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m^2) 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 Spermiden und Sertoli-Zellen gefunden.

Kanzerogenität, Mutagenität

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

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

* ausgehend von einem 50 kg schweren Patienten

Atorvastatin

Kanzerogenität, Mutagenität

Bei vier *In-vitro*-Tests und einem *In-vivo*-Testsystem zeigte Atorvastatin kein mutagenes oder klastogenes Potenzial. Bei Ratten erwies sich Atorvastatin als nicht karzinogen. Bei Mäusen kam es jedoch bei hohen Dosen (die zu einer um das 6- bis 11-fach höheren AUC 0–24 h führen, als mit der höchsten empfohlenen Dosis beim Menschen erreicht wird) zu hepatozellulären Adenomen bei den männlichen Tieren und bei den weiblichen Versuchstieren zu hepatozellulären Karzinomen.

Reproduktionstoxizität

Aus tierexperimentellen Studien gibt es Hinweise, dass HMG-CoA-Reduktase-Hemmer die Entwicklung von Embryo oder Fötus beeinflussen können. Bei Ratten, Kaninchen und Hunden beeinflusste Atorvastatin die Fertilität nicht und es war nicht teratogen. Bei maternal toxischen Dosen wurde jedoch bei Ratten und Kaninchen eine fötotoxische Wirkung beobachtet. Bei einer Exposition des Muttertiers mit hohen Atorvastatin-Dosen kam es bei Ratten zu einer verzögerten Entwicklung und einer verringerten Überlebensrate des Nachwuchses. Bei Ratten ergaben sich Hinweise auf eine Plazentagängigkeit. Die Atorvastatin-Konzentrationen sind bei Ratten im Plasma und der Muttermilch ähnlich.

Ob Atorvastatin oder seine Metaboliten in die menschliche Muttermilch übergehen, ist nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Calciumcarbonat
Croscarmellose-Natrium
Glyceroldibehenat (Ph. Eur.)
Hypromellose
Hydroxypropylcellulose (Ph. Eur.)
Polysorbat 80
Natriumstearylfumarat (Ph. Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungen mit 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 90, 98 oder 100 Tabletten, die in OPA/Aluminium/PVC//Aluminium-Blisterepackungen in einem Umkarton verpackt sind.

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 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 Lipid 5 mg/5 mg/10 mg Tabletten:
7000358.00.00
Tonotec Lipid 5 mg/5 mg/20 mg Tabletten:
7000359.00.00
Tonotec Lipid 10 mg/5 mg/20 mg Tabletten:
7000360.00.00
Tonotec Lipid 10 mg/10 mg/20 mg Tabletten:
7000361.00.00
Tonotec Lipid 10 mg/10 mg/40 mg Tabletten:
7000362.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN

21. März 2022

10. STAND DER INFORMATION

April 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt