

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

RamiBiso APONTIS® 2,5 mg/2,5 mg Hartkapseln
 RamiBiso APONTIS® 5 mg/2,5 mg Hartkapseln
 RamiBiso APONTIS® 5 mg/5 mg Hartkapseln
 RamiBiso APONTIS® 10 mg/5 mg Hartkapseln
 RamiBiso APONTIS® 10 mg/10 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

RamiBiso APONTIS 2,5 mg/2,5 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 2,5 mg Ramipril und 2,5 mg Bisoprololfumarat (Ph. Eur.).

RamiBiso APONTIS 5 mg/2,5 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 5 mg Ramipril und 2,5 mg Bisoprololfumarat (Ph. Eur.).

RamiBiso APONTIS 5 mg/5 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 5 mg Ramipril und 5 mg Bisoprololfumarat (Ph. Eur.).

RamiBiso APONTIS 10 mg/5 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 10 mg Ramipril und 5 mg Bisoprololfumarat (Ph. Eur.).

RamiBiso APONTIS 10 mg/10 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 10 mg Ramipril und 10 mg Bisoprololfumarat (Ph. Eur.).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

RamiBiso APONTIS 2,5 mg/2,5 mg, Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 40,97 mg Lactose (als Monohydrat).

RamiBiso APONTIS 5 mg/2,5 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 81,94 mg Lactose (als Monohydrat).

RamiBiso APONTIS 5 mg/5 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 81,94 mg Lactose (als Monohydrat).

RamiBiso APONTIS 10 mg/5 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 163,88 mg Lactose (als Monohydrat).

RamiBiso APONTIS 10 mg/10 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 163,88 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

RamiBiso APONTIS 2,5 mg/2,5 mg Hartkapseln

Die Kapsel hat ein gelbes Kapseloberteil mit dem schwarzen Aufdruck „2.5 mg“ und ein gelbes Kapselunterteil mit dem schwarzen Aufdruck „2.5 mg“. Die Kapselgröße ist „Größe 2“ (Abmessungen: 18,0 × 6,4 mm).

Inhalt der Kapsel 2,5 mg/2,5 mg: weißes oder fast weißes Ramipril-Pulver und eine gelbe, bikonvex beschichtete, runde Tablette von Bisoprololfumarat (Ph. Eur.)

RamiBiso APONTIS 5 mg/2,5 mg Hartkapseln

Die Kapsel hat ein orangefarbenes Kapseloberteil mit dem schwarzen Aufdruck „5 mg“ und ein gelbes Kapselunterteil mit dem schwarzen Aufdruck „2.5 mg“. Die Kapselgröße ist „Größe 2“ (Abmessungen: 18,0 × 6,4 mm).

Inhalt der Kapsel 5 mg/2,5 mg: weißes oder fast weißes Ramipril-Pulver und eine gelbe, bikonvex beschichtete, runde Tablette von Bisoprololfumarat (Ph. Eur.)

RamiBiso APONTIS 5 mg/5 mg Hartkapseln

Die Kapsel hat ein orangefarbenes Kapseloberteil mit dem schwarzen Aufdruck „5 mg“ und ein orangefarbenes Kapselunterteil mit dem schwarzen Aufdruck „5 mg“. Die Kapselgröße ist „Größe 0“ (Abmessungen: 21,7 × 7,6 mm).

Inhalt der Kapsel 5 mg/5 mg: weißes oder fast weißes Ramipril-Pulver und eine gelbe, bikonvex beschichtete, runde Tablette von Bisoprololfumarat (Ph. Eur.)

RamiBiso APONTIS 10 mg/5 mg Hartkapseln

Die Kapsel hat ein rötlich-braunes Kapseloberteil mit dem schwarzen Aufdruck „10 mg“ und ein orangefarbenes Kapselunterteil mit dem schwarzen Aufdruck „5 mg“.

Die Kapselgröße ist „Größe 0“ (Abmessungen: 21,7 × 7,6 mm).

Inhalt der Kapsel 10 mg/5 mg: weißes oder fast weißes Ramipril-Pulver und eine gelbe, bikonvex beschichtete, runde Tablette von Bisoprololfumarat (Ph. Eur.)

RamiBiso APONTIS 10 mg/10 mg Hartkapseln

Die Kapsel hat ein rötlich-braunes Kapseloberteil mit dem schwarzen Aufdruck „10 mg“ und ein rötlich-braunes Kapselunterteil mit dem schwarzen Aufdruck „10 mg“. Die Kapselgröße ist „Größe 0“ (Abmessungen: 21,7 × 7,6 mm).

Inhalt der Kapsel 10 mg/10 mg: weißes oder fast weißes Ramipril-Pulver und zwei gelbe, bikonvex beschichtete, runde Tabletten von Bisoprololfumarat (Ph. Eur.)

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

RamiBiso APONTIS wird als Substitutions-therapie zur Behandlung von Bluthochdruck und/oder Bluthochdruck mit gleichzeitigem chronischem Koronarsyndrom angewendet:

- bei Patienten mit manifesten atherothrombotischen Herz-Kreislauf-Erkrankungen (koronare Herzkrankheit oder Schlaganfall in der Vorgeschichte oder periphere Gefäßerkrankungen) oder
- Diabetes mit mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor und/oder chronischer Herzinsuffizienz mit eingeschränkter systolischer Linksventrikelfunktion (Sekundärprävention nach akutem Myokardinfarkt: Verringerung der Mortalität in der akuten Phase des Myokardinfarkts bei Patienten mit klinischen Anzeichen einer Herzinsuffizienz, wenn die Behandlung > 48 Stunden nach dem akuten Myokardinfarkt begonnen wird).

Bei erwachsenen Patienten, die durch die gleichzeitige Gabe von Ramipril und Bisoprolol in der gleichen Dosierung ausreichend eingestellt sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die übliche Dosierung ist eine Kapsel einmal täglich.

Die Patienten sollten mit Ramipril plus Bisoprolol in der gleichen Dosierung für mindestens 4 Wochen behandelt worden sein. Die fixe Dosiskombination ist für die Initialtherapie nicht geeignet.

Wenn eine Änderung der Dosierung erforderlich ist, sollte eine Titration mit den einzelnen Komponenten vorgenommen werden.

Spezielle Populationen

Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2)

Um die optimale Anfangs- und Erhaltungsdosis bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zu finden, sollte die Dosis der Patienten individuell angepasst werden, indem die Dosen der Komponenten Ramipril und Bisoprolol getrennt titriert werden. Die Tagesdosis von Ramipril bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung sollte sich nach der Kreatinin-Clearance richten, wie unten beschrieben:

Siehe Tabelle unten

Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2)

Bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Leberfunktionsstörung darf die Behandlung mit Ramipril/Bisoprolol nur unter engmaschiger ärztlicher Überwachung eingeleitet werden und die maximale Tagesdosis beträgt 2,5 mg Ramipril. Ramipril/Bisoprolol wird nur für Patienten empfohlen, die während der Dositration von Ramipril auf 2,5 mg Ramipril als optimale Erhaltungsdosis umgestellt wurden.

Kreatinin-Clearance (ml/min)	Empfohlene Tagesdosis
$Cl_{KR} \geq 60$	Es ist nicht notwendig, die Anfangsdosis (2,5 mg/Tag) anzupassen, die maximale Tagesdosis von Ramipril beträgt 10 mg
$Cl_{KR} 30-60$	Es ist nicht notwendig, die Anfangsdosis (2,5 mg/Tag) anzupassen, die maximale Tagesdosis von Ramipril beträgt 5 mg
$Cl_{KR} 10-30$	Nicht geeignet. Eine individuelle Dositration mit den Monokomponenten wird empfohlen

Ältere Patienten

Insbesondere bei sehr alten und gebrechlichen Patienten sollte die Anfangsdosis niedriger sein und die anschließende Dosisstellung allmählicher vorgenommen werden, da die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen höher ist.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von RamiBiso APONTIS bei Kindern und Jugendlichen wurde nicht nachgewiesen. Es liegen keine Daten vor. Daher wird die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen.

Art der Anwendung

RamiBiso APONTIS sollte als Einzeldosis einmal täglich morgens vor einer Mahlzeit eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder andere ACE-Hemmer (ACE = Angiotensin Converting Enzyme)
- akute Herzinsuffizienz oder während einer Dekompensation der Herzinsuffizienz, die eine i. v. Therapie mit inotropen Substanzen erfordert
- kardiogener Schock
- AV-Block II. oder III. Grades (ohne Herzschrittmacher)
- Sinusknotensyndrom (Sick-Sinus-Syndrom)
- Sinuatrialer Block
- symptomatische Bradykardie
- symptomatische Hypotonie
- schweres Asthma bronchiale oder andere schwere chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
- schwere Formen der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit oder schwere Formen des Raynaud-Syndroms
- unbehandeltes Phäochromozytom (siehe Abschnitt 4.4)
- metabolische Azidose
- Angioödem in der Vorgeschichte aufgrund der Einnahme von ACE-Hemmern (siehe Abschnitt 4.4)
- hereditäres oder idiopathisches Angioödem
- zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- die gleichzeitige Anwendung von RamiBiso APONTIS mit Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1)
- gleichzeitige Anwendung mit Sacubitril/Valsartan (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 Nierenarterienstenose bei nur einer funktionsfähigen Niere (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Alle Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung der einzelnen Bestandteile gelten für RamiBiso APONTIS. Spezielle Populationen

Schwangerschaft

Eine Behandlung mit ACE-Hemmern wie Ramipril oder Angiotensin-II-Antagonisten (AIIAs) sollte nicht während der Schwangerschaft begonnen werden. Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere erfolgen, es sei denn, eine Fortführung der Behandlung mit ACE-Hemmern/AIIAs ist zwingend erforderlich. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit ACE-Hemmern/AIIAs unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Patienten mit besonderem Risiko einer Hypotonie

- Patienten mit stark aktiviertem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
Bei Patienten mit erhöhter Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-System 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 signifikante Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, die eine ärztliche Überwachung mit Kontrolle des Blutdrucks erfordert, ist z. B. bei folgenden Patienten zu erwarten:

- Patienten mit schwerer Hypertonie
- Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz
- Patienten mit hämodynamisch relevanter linksventrikulärer Ein- oder Ausflussbehinderung (z. B. Aorten- oder Mitralklappenstenose)
- Patienten mit einseitiger Nierenarterienstenose 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).

- **Doppelte 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 dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen.

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

- **Transiente oder persistierende 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.

Überwachung der Nierenfunktion

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

Angioödem

Bei Patienten unter ACE-Hemmern, einschließlich Ramipril, wurde das Auftreten von Angioödem berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Sacubitril/Valsartan ist wegen des erhöhten Risikos eines Angioödems kontraindiziert. Eine Behandlung mit Sacubitril/Valsartan darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Ramipril begonnen werden. Eine Behandlung mit Ramipril darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Eine gleichzeitige Gabe von ACE-Hemmern und Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin kann zu einem erhöhten Risiko eines Angioödems führen (z. B. Schwellung der Atemwege oder der Zunge mit oder ohne Atembeschwerden) (siehe Abschnitt 4.5). Vorsicht ist geboten, wenn die Behandlung mit Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin bei Patienten begonnen wird, die bereits einen ACE-Hemmer einnehmen. Bei Patienten unter ACE-Hemmern, wie Ramipril, wurde über intestinale Angioödem berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Diese Patienten litten unter Abdominalschmerzen (mit oder ohne Übelkeit oder Erbrechen). Bei Auftreten eines Angioödems ist die Behandlung mit Ramipril abzubrechen.

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

Anaphylaktische Reaktionen während einer Hyposensibilisierung

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

Überwachung der Elektrolyte: Hyperkaliämie

Bei einigen Patienten unter ACE-Hemmern, wie Ramipril, wurde das Auftreten einer Hyperkaliämie beobachtet. ACE-Hemmer können eine Hyperkaliämie bewirken, da sie die Freisetzung von Aldosteron verhindern. Die Wirkung ist im Allgemeinen bei Patienten mit normaler Nierenfunktion nicht bedeutsam. Allerdings kann es bei Patienten mit einer beeinträchtigten Nierenfunktion, Ältere (> 70 Jahre), nicht oder unzureichend behandelte Diabetiker oder Patienten mit Dehydratation, akuter kardialer Dekompensation oder metabolischer Azidose und/oder bei Patienten, die Kalium-Ergänzungsmittel (einschließlich Salzersatzmittel), kaliumsparende Diuretika, Trimethoprim oder Cotrimoxazol (auch als Trimethoprim/Sulfamethoxazol bekannt) und insbesondere Aldosteron-Antagonisten oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker einnehmen, zu einer Hyperkaliämie kommen. Kaliumsparende Diuretika und Angiotensin-Rezeptor-Blocker sollten bei Patienten, die ACE-Hemmer erhalten, mit Vorsicht angewendet werden. Serumkalium und Nierenfunktion sind zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).

Überwachung der Elektrolyte: 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 erythematodes oder Sklerodermie) und allen Patienten, die gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln behandelt werden, die Veränderungen des Blutbildes verursachen können (siehe Abschnitt 4.8).

Ethnische Unterschiede

ACE-Hemmer verursachen bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe häufiger Angioödem als bei Patienten mit 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 einer 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.

Kombination mit Kalziumantagonisten, Antiarrhythmika der Klasse I und zentral wirkenden Antihypertensiva

Die Kombination von Bisoprolol mit Kalziumantagonisten des Verapamil- oder Diltiazem-Typs mit Klasse-I-Antiarrhythmika und mit zentral angreifenden Antihypertensiva wird generell nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Absetzen der Behandlung

Die Behandlung mit Bisoprolol sollte – insbesondere bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit – nicht abrupt beendet werden, da dies zu einer vorübergehenden Verschlechterung des Zustandes des Patienten führen kann. Die Dosierung sollte schrittweise unter Verwendung der einzelnen Komponenten reduziert werden, idealerweise über einen Zeitraum von zwei Wochen, während gleichzeitig, falls erforderlich, mit der Ersatztherapie begonnen wird.

Bradykardie

Falls während der Behandlung die Ruheherzfrequenz unter 50–55 Schläge pro Minute fällt und der Patient Symptome im Zusammenhang mit der Bradykardie aufweist, sollte die Dosis von RamiBiso APONTIS unter Verwendung der einzelnen Komponenten zu einer angemessenen Dosis von Bisoprolol heruntertitriert werden.

AV-Block 1. Grades

Aufgrund ihrer negativen dromotropen Wirkung sollten Betablocker bei Patienten mit AV-Block 1. Grades nur mit Vorsicht verabreicht werden.

Prinzmetal-Angina

Betablocker können bei Patienten mit Prinzmetal-Angina die Anzahl und Dauer der Angina-Episoden erhöhen. Der Einsatz von Beta-1-selektiven Adrenorezeptorenblockern ist in leichten Fällen und nur in Kombination mit Vasodilatoren möglich.

Bronchospasmus (Asthma bronchiale, obstruktive Atemwegserkrankungen)

Bei Asthma bronchiale oder anderen chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen, die Symptome verursachen können, sollte eine begleitende bronchodilatatorische Therapie erfolgen. Gelegentlich kann eine Zunahme des Atemwegswiderstandes bei Patienten mit Asthma auftreten und daher eine Dosiserhöhung des β_2 -Sympathomimetikums erforderlich werden.

Diabetiker

Vorsicht ist geboten, wenn RamiBiso APONTIS bei Patienten mit Diabetes mellitus mit stark schwankenden Blutzuckerwerten angewendet wird. Hypoglykämiesymptome können verschleiert werden.

Strenges Fasten

Bei Patienten, die streng fasten, ist Vorsicht geboten.

Periphere arterielle Verschlusskrankheit

Unter Betablockern kann es zu einer Verschlechterung der Symptome kommen, insbesondere zu Therapiebeginn.

Anästhesie

Bei Patienten, die eine Vollnarkose erhalten, reduzieren Betablocker das Auftreten von Arrhythmien und myokardialen Ischämien während der Narkoseeinleitung, der Intubation und postoperativ. Es wird gegenwärtig empfohlen, eine bestehende Betablockertherapie bei Operationen nicht zu beenden. Der Anästhesist muss von der Therapie mit Betablockern unterrichtet sein, da potentielle Interaktionen mit anderen Pharmaka, resultierende Bradyarrhythmien, Dämpfung von Reflextachykardien und die Kompensation von Blutverlusten durch verringerte Reflexreaktionen die Folge sein können. Falls das Absetzen der Betablockertherapie vor der Operation erforderlich ist, sollte dies ausschließlich erfolgreich und bis ca. 48 Stunden vor der Narkose abgeschlossen sein.

Bei Patienten, die sich einer größeren Operation unterziehen oder während einer Narkose mit blutdrucksenkenden Mitteln behandelt werden, kann Ramipril die Angiotensin-II-Bildung aufgrund einer kompensatorischen Reninfreisetzung blockieren. Die Behandlung sollte möglichst einen Tag vor der Operation abgesetzt werden. Tritt eine Hypotonie auf, die auf diesen Mechanismus zurückzuführen ist, kann sie durch eine Volumenexpansion korrigiert werden.

Psoriasis

Bei Patienten mit Psoriasis oder Psoriasis in der Anamnese sollte die Verordnungs von Betablockern nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung vorgenommen werden.

Phäochromozytom

Bei Patienten mit einem Phäochromozytom darf Bisoprolol erst nach Blockade der Alpha-Rezeptoren verabreicht werden.

Thyreotoxikose

Die Behandlung mit Bisoprolol kann die Symptome einer Thyreotoxikose verschleiern.

Herzinsuffizienz

Derzeit liegen noch keine ausreichenden Therapieerfahrungen mit Bisoprolol bei herzinsuffizienten Patienten mit folgenden Begleiterkrankungen/-umständen vor:

- insulinabhängigem Diabetes mellitus (Typ I),
- schweren Nierenfunktionsstörungen,
- schweren Störungen der hepatischen Funktion,
- restriktiver Kardiomyopathie,
- kongenitaler Herzerkrankung,
- hämodynamisch relevanten Herzklappenerkrankungen,
- Myokardinfarkt innerhalb der letzten 3 Monate.

Lactose

RamiBiso APONTIS enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Natrium

RamiBiso APONTIS enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Hartkapseln, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Klinische Studiendaten haben gezeigt, dass eine duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) durch die kombinierte Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptorblockern oder Aliskiren häufiger mit unerwünschten Ereignissen wie Hypotonie, Hyperkaliämie und verminderter Nierenfunktion (einschließlich akutem Nierenversagen) verbunden ist als die Anwendung eines einzelnen RAAS-Wirkstoffs (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Sacubitril/Valsartan

Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern mit Sacubitril/Valsartan ist kontraindiziert, da dies das Risiko eines Angioödems erhöht (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Die Behandlung mit Ramipril darf erst 36 Stunden nach Einnahme der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden. Sacubitril/Valsartan darf erst 36 Stunden nach der letzten Ramipril-Dosis begonnen werden.

Extrakorporale Therapien

Extrakorporale Therapien, die zu einem Kontakt des Blutes mit negativ geladenen Oberflächen führen, wie z. B. Dialyse oder Hämofiltration mit bestimmten High-Flux-Membranen (z. B. Polyacrylnitril-Membranen) und Low-Density-Lipoprotein-Apherese mit Dextransulfat wegen des erhöhten Risikos schwerer anaphylaktoider Reaktionen (siehe Abschnitt 4.3). Wenn eine solche Behandlung erforderlich ist, sollte die Verwendung einer anderen Art von Dialysemembran oder einer anderen Klasse von blutdrucksenkenden Mitteln in Betracht gezogen werden.

Kaliumsparende Diuretika, Kaliumzusätze oder kaliumhaltige Salzersatzstoffe

Obwohl das Serumkalium in der Regel innerhalb normaler Grenzen bleibt, kann bei einigen mit Ramipril behandelten Patienten eine Hyperkaliämie auftreten. Kaliumsparende Diuretika (z. B. Spironolacton, Triamteren oder Amilorid), Kaliumpräparate oder kaliumhaltige Salzersatzstoffe können zu einem erheblichen Anstieg des Serumkaliums führen. Vorsicht ist auch geboten, wenn Ramipril zusammen mit anderen Wirkstoffen verabreicht wird, die das Serumkalium erhöhen, wie z. B. Trimethoprim und Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol), da Trimethoprim bekanntermaßen als kaliumsparendes Diuretikum wie Amilorid wirkt. Daher wird die Kombination von Ramipril mit den oben genannten Arzneimitteln nicht empfohlen. Wenn eine gleichzeitige Anwendung angezeigt ist, sollten die Arzneimittel mit Vorsicht und unter häufiger Überwachung des Serumkaliums angewendet werden.

Ciclosporin

Bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern mit Ciclosporin kann eine Hyperkaliämie auftreten. Eine Überwachung des Serumkaliums wird empfohlen.

Heparin

Bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern mit Heparin kann eine Hyperkaliämie auftreten. Eine Überwachung des Serumkaliums wird empfohlen.

Blutdrucksenkende Mittel (z. B. Diuretika) und andere Substanzen, die den Blutdruck senken können (z. B. Nitrate, trizyklische Antidepressiva, Anästhetika, akuter Alkoholkonsum, Baclofen, Alfuzosin, Doxazosin, Prazosin, Tamsulosin, Terazosin)

Es ist mit einer Potenzierung des Hypotonie-Risikos zu rechnen.

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

Erhöhte Wahrscheinlichkeit von hämatologischen Reaktionen.

Lithiumsalze

Die Ausscheidung von Lithium kann durch ACE-Hemmer vermindert werden, so dass die Lithiumtoxizität erhöht werden kann. Der Lithiumspiegel muss überwacht werden.

Antidiabetika einschließlich Insulin

Die gleichzeitige Verabreichung von ACE-Hemmern und Antidiabetika kann zu einer verstärkten blutzuckersenkenden Wirkung mit dem Risiko einer Hypoglykämie führen. Dieses Phänomen scheint eher in den ersten Wochen der kombinierten Behandlung und bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen aufzutreten.

Die gleichzeitige Verabreichung von Bisoprolol mit Insulin und oralen Antidiabetika kann die blutzuckersenkende Wirkung verstärken. Die Blockade von Beta-Adrenorezeptoren kann die Symptome einer Hypoglykämie maskieren.

Eine Blutzuckerkontrolle wird empfohlen.

Nicht-steroidale Antirheumatika und Acetylsalicylsäure

Die gleichzeitige Verabreichung von RamiBiso APONTIS mit nicht-steroidalen entzündungshemmenden Arzneimitteln (d. h. Acetylsalicylsäure in entzündungshemmenden Dosierungen, COX-2-Hemmern und nicht-selektiven NSAIDs) kann die blutdrucksenkende Wirkung von Bisoprolol und Ramipril abschwächen. Darüber hinaus kann die gleichzeitige Behandlung mit ACE-Hemmern und NSAIDs zu einem erhöhten Risiko einer Verschlechterung der Nierenfunktion und zu einem Anstieg des Kaliumspiegels führen. Die Kombination sollte mit Vorsicht verabreicht werden, insbesondere bei älteren Menschen. Die Patienten sollten ausreichend hydriert sein, und es sollte in Betracht gezogen werden, die Nierenfunktion nach Beginn der Begleittherapie und in regelmäßigen Abständen danach zu überwachen.

Racecadotril: mTOR-Hemmer

Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern mit Racecadotril, mTOR-Hemmern (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin kann zu einem erhöh-

ten Risiko für Angioödeme führen (siehe Abschnitt 4.4).

Trizyklische Antidepressiva/Antipsychotika/Narkosemittel

Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern mit bestimmten Narkosemitteln, trizyklischen Antidepressiva und Antipsychotika kann zu einer weiteren Senkung des Blutdrucks führen.

Die gleichzeitige Anwendung von Bisoprolol mit Narkosemitteln kann zu einer verminderten Reflextachykardie und einem erhöhten Hypotonie-Risiko führen.

Sympathomimetika

Beta-Sympathomimetika (z. B. Isoprenalin, Dobutamin): Die Kombination mit Bisoprolol kann die Wirkung beider Wirkstoffe verringern.

Sympathomimetika, die sowohl Beta- als auch Alpha-Adrenozeptoren aktivieren (z. B. Noradrenalin, Epinephrin): Die Kombination mit Bisoprolol kann die Alpha-Adrenozeptorvermittelten vasokonstriktorischen Wirkungen dieser Wirkstoffe demaskieren, was zu einem Blutdruckanstieg und einer verstärkten Claudicatio intermittens führt. Solche Wechselwirkungen gelten als wahrscheinlicher bei nichtselektiven Betablockern.

Sympathomimetika können die blutdrucksenkende Wirkung von ACE-Hemmern verringern.

Zentral wirkende Antihypertensiva wie Clonidin und andere (z. B. Methylidopa, Moxonidin, Rilmenidin)

Die gleichzeitige Einnahme von zentral wirkenden Antihypertensiva kann die Herzinsuffizienz durch Senkung des zentralen Sympathikustonus (verringerte Herzfrequenz und Herzzeitvolumen, Vasodilatation) verschlimmern. Eine abrupte Beendigung der Behandlung, insbesondere vor dem Herunterdosieren der Betablockertherapie, kann das Risiko einer Rebound-Hypertonie erhöhen.

Antiarrhythmika der Klasse I (z. B. Chinidin, Disopyramid, Lidocain, Phenytoin; Flecainid, Propafenon)

Die Wirkung auf die atrio-ventrikuläre Überleitungszeit kann potenziert und die negativ inotrope Wirkung verstärkt werden.

Kalziumantagonisten vom Verapamil-Typ und in geringerem Maße vom Diltiazem-Typ

Negativer Einfluss auf die Kontraktilität und die atrio-ventrikuläre Erregungsleitung. Die intravenöse Verabreichung von Verapamil bei Patienten, die mit Betablockern behandelt werden, kann zu tiefgreifender Hypotonie und atrio-ventrikulärem Block führen.

Kalziumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ wie Felodipin und Amlodipin

Die gleichzeitige Einnahme kann das Risiko einer Hypotonie erhöhen, und eine Zunahme des Risikos einer weiteren Verschlechterung der ventrikulären Pumpfunktion bei Patienten mit Herzinsuffizienz kann nicht ausgeschlossen werden.

Antiarrhythmika der Klasse III (z. B. Amiodaron)

Die Wirkung auf die atrio-ventrikuläre Überleitungszeit kann potenziert werden.

Parasympathomimetische Medikamente

Die gleichzeitige Anwendung kann die atrio-ventrikuläre Überleitungszeit verlängern und das Risiko einer Bradykardie erhöhen.

Topische Betablocker (z.B. Augentropfen zur Glaukombehandlung)

Die gleichzeitige Anwendung kann die systemischen Wirkungen von Bisoprolol verstärken.

Digitalis-Glykoside

Senkung der Herzfrequenz, Verlängerung der atrio-ventrikulären Überleitungszeit.

Mefloquin

Erhöhtes Risiko einer Bradykardie.

Monoaminoxidase-Hemmer (außer MAO-B-Hemmer)

Verstärkte hypotensive Wirkung der Betablocker, aber auch Risiko einer hypertensiven Krise.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Auf der Grundlage der vorliegenden Daten über die Monokomponenten wird RamiBiso APONTIS während des ersten Trimesters der Schwangerschaft nicht empfohlen und ist während des zweiten und dritten Trimesters der Schwangerschaft kontraindiziert.

Bisoprolol

Bisoprolol hat pharmakologische Wirkungen, die sich nachteilig auf die Schwangerschaft und/oder den Fötus/das Neugeborene auswirken können (Verringerung der Plazentadurchblutung, verbunden mit Wachstumsverzögerung, intrauterinem Tod, Abort oder vorzeitigen Wehen, und es können unerwünschte Wirkungen (z.B. Hypoglykämie und Bradykardie) beim Fötus und Neugeborenen auftreten). Wenn eine Behandlung mit Beta-Adrenozeptorenblockern erforderlich ist, sind Beta-1-selektive Adrenozeptorenblocker vorzuziehen.

Bisoprolol sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Wenn eine Behandlung mit Bisoprolol für notwendig erachtet wird, sollten der uteroplazentare Blutfluss und das Wachstum des Fötus überwacht werden. Im Falle schädlicher Auswirkungen auf die Schwangerschaft oder den Fötus sollte eine alternative Behandlung

in Betracht gezogen werden. Das Neugeborene muss engmaschig überwacht werden. Symptome von Hypoglykämie und Bradykardie sind im Allgemeinen innerhalb der ersten 3 Tage zu erwarten.

Ramipril

Epidemiologische Belege für das Risiko einer Teratogenität nach einer Exposition gegenüber ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftstrimesters sind nicht schlüssig; ein geringfügiger Anstieg des Risikos kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Sofern eine fortgesetzte ACE-Hemmer-Therapie nicht als unerlässlich angesehen wird, sollten Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen, auf alternative blutdrucksenkende Mittel umgestellt werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft aufweisen. Wenn eine Schwangerschaft diagnostiziert wird, sollte die Behandlung mit ACE-Hemmern sofort abgebrochen und gegebenenfalls eine alternative Therapie begonnen werden.

Es ist bekannt, dass eine ACE-Hemmer-Therapie während des zweiten und dritten Trimesters beim Menschen Fötotoxizität (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelverknöcherung) und neonatale Toxizität (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) auslösen kann (siehe Abschnitt 5.3). Sollte eine Exposition gegenüber ACE-Hemmern ab dem zweiten Trimester der Schwangerschaft stattgefunden haben, wird eine Ultraschallkontrolle der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen. Säuglinge, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, sollten engmaschig auf Hypotonie überwacht werden (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4).

Stillzeit

RamiBiso APONTIS wird während der Stillzeit nicht empfohlen.

Es ist nicht bekannt, ob Bisoprolol in die Muttermilch übergeht. Daher wird das Stillen während der Einnahme von Bisoprolol nicht empfohlen.

Da keine Informationen über die Anwendung von Ramipril während der Stillzeit vorliegen, wird Ramipril nicht empfohlen und alternative Behandlungen mit besser etablierten Sicherheitsprofilen während der Stillzeit sind vorzuziehen, insbesondere während des Stillens eines Neugeborenen oder Frühgeborenen.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten über die Fruchtbarkeit bei der Anwendung von RamiBiso APONTIS vor.

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

RamiBiso APONTIS hat keinen direkten Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, jedoch können bei einigen Patienten individuelle Reaktionen im Zusammenhang mit niedrigem Blutdruck auftreten, insbesondere zu Beginn der Behandlung oder bei einem Wechsel der Medikation sowie in Verbindung mit Alkohol. Infolgedessen kann die Fähigkeit, ein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, beeinträchtigt sein.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Zu den häufigsten unerwünschten Wirkungen von Bisoprolol gehören Kopfschmerzen, Schwindel, Verschlechterung der Herzinsuffizienz, Hypotonie, kalte Extremitäten, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Durchfall, Verstopfung, Asthenie und Müdigkeit.

Das Sicherheitsprofil von Ramipril umfasst anhaltenden trockenen Husten und Reaktionen aufgrund von Hypotonie. Zu den schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen gehören Angioödem, Hyperkaliämie, Nieren- oder Leberfunktionsstörungen, Pancreatitis, schwere Hautreaktionen und Neutropenie/Agranulozytose.

Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden während klinischer Studien und/oder nach der Markteinführung von Bisoprolol oder Ramipril bei getrennter Verabreichung beobachtet und nach der MedDRA-Klassifikation nach Körpersystemen und nach der folgenden Häufigkeit eingestuft:

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

Siehe Tabelle

MedDRA	Nebenwirkungen	Häufigkeit	
		Bisoprolol	Ramipril
Systemorganklasse			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Rhinitis	Selten	Gelegentlich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Eosinophilie	-	Gelegentlich
	Agranulozytose (siehe Abschnitt 4.4)	-	Selten
	Panzytopenie	-	Nicht bekannt
	Leukopenie	-	Selten
	Neutropenie (siehe Abschnitt 4.4)	-	Selten
	Thrombozytopenie (siehe Abschnitt 4.4)	-	Selten
	Hämolytische Anämie bei Patienten mit einem angeborenen G6PDH-Mangel	-	Nicht bekannt

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 6

Fortsetzung der Tabelle

MedDRA Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit	
		Bisoprolol	Ramipril
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypoglykämie (siehe Abschnitt 4.5)	-	Nicht bekannt
	Hyperkaliämie, reversibel bei Absetzen	-	Häufig
	Hyponatriämie	-	Nicht bekannt
	Anorexie, Abnahme des Appetits	-	Gelegentlich
Psychiatrische Erkrankungen	Stimmungsveränderung	-	Gelegentlich
	Schlafstörungen	Gelegentlich	Gelegentlich
	Depressionen	Gelegentlich	-
	Alpträume, Halluzinationen	Selten	-
	Verwirrung	-	Sehr selten
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Häufig	Häufig
	Schwindelgefühl	Häufig	Häufig
	Vertigo	-	Gelegentlich
	Dysgeusie	-	Gelegentlich
	Parästhesie	-	Gelegentlich
	Schläfrigkeit	-	Gelegentlich
	Zerebrale Ischämie einschließlich ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke	-	Nicht bekannt
	Synkope	Selten	Häufig
Augenerkrankungen	Sehstörungen	-	Gelegentlich
	Verminderter Tränenfluss (zu berücksichtigen, wenn der Patient Kontaktlinsen trägt)	Selten	-
	Bindehautentzündung	Sehr selten	Selten
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Tinnitus	-	Selten
	Gehörstörungen	Selten	Selten
Herzerkrankungen	Palpitationen	-	Gelegentlich
	Tachykardie	-	Gelegentlich
	Bradykardie	Sehr häufig	-
	Verschlimmerung einer Herzinsuffizienz	Häufig	-
	AV-Leitungsstörungen	Gelegentlich	-
	Herzrhythmusstörungen	-	Gelegentlich
	Angina pectoris	-	Gelegentlich
	Myokardinfarkt, möglicherweise als Folge einer übermäßigen Hypotonie bei Hochrisikopatienten (siehe Abschnitt 4.4)	-	Gelegentlich
Gefäßerkrankungen	Hypotonie und hypotoniebedingte Wirkungen	Häufig	Häufig
	Gefühl von Kälte oder Taubheit in den Extremitäten	Häufig	-
	Orthostatische Hypotonie	Gelegentlich	Häufig
	Vaskulitis	-	Selten
	Hitzewallungen	-	Gelegentlich
	Raynaud-Phänomen	-	Nicht bekannt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten	-	Häufig
	Dyspnoe	-	Häufig
	Bronchospasmus einschließlich Verschlimmerung von Asthma	Gelegentlich	Gelegentlich
	Bronchitis	-	Häufig
	Sinusitis	-	Häufig
	Nasenverstopfung	-	Gelegentlich

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 7

Fortsetzung der Tabelle

MedDRA	Nebenwirkungen	Häufigkeit	
		Bisoprolol	Ramipril
Systemorganklasse			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen	Häufig	Häufig
	Verstopfung	Häufig	Gelegentlich
	Diarrhö	Häufig	Häufig
	Übelkeit	Häufig	Häufig
	Erbrechen	Häufig	Häufig
	Dyspepsie	-	Häufig
	Mundtrockenheit	-	Gelegentlich
	Pankreatitis	-	Sehr selten
	Stomatitis aphthosa	-	Nicht bekannt
Glossitis	-	Selten	
Leber- und Gallenerkrankungen	Zytolytische oder cholestatische Hepatitis	Selten	Nicht bekannt
	Hepatische Enzyme und/oder konjugiertes Bilirubin erhöht	-	Gelegentlich
	Cholestatische Gelbsucht	-	Selten
	Hepatozelluläre Schäden	-	Selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag	-	Häufig
	Pruritus	-	Gelegentlich
	Angioödem des Gesichts, der Extremitäten, der Lippen, der Schleimhäute, der Zunge, der Glottis und/oder des Kehlkopfes (siehe Abschnitt 4.4)	-	Gelegentlich
	Urtikaria	-	Selten
	Photosensibilitätsreaktionen	-	Sehr selten
	Hyperhidrose	-	Gelegentlich
	Überempfindlichkeitsreaktionen (Juckreiz, Hautrötung, Hautausschlag)	Selten	-
	Verschlimmerung einer Psoriasis	-	Nicht bekannt
	Erythema multiforme	-	Nicht bekannt
	Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom	-	Nicht bekannt
Psoriasis, Pemphigoid oder lichenoides Exanthem oder Enanthem, Alopezie	Sehr selten	Nicht bekannt	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Muskelkrämpfe	Gelegentlich	Häufig
	Muskelschwäche	Gelegentlich	-
	Arthralgie	-	Gelegentlich
	Myalgie	-	Häufig
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Niereninsuffizienz	-	Gelegentlich
	Akutes Nierenversagen	-	Gelegentlich
	Erhöhte Urinausscheidung	-	Gelegentlich
	Verschlimmerung einer bereits bestehenden Proteinurie	-	Gelegentlich
Erkrankungen des Reproduktionsystems und der Brust	Erektile Dysfunktion	-	Gelegentlich
	Potenzstörungen	Selten	-
	Verminderte Libido	-	Gelegentlich
	Gynäkomastie	-	Nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie	Häufig	Häufig
	Erschöpfung	Häufig	Häufig
	Brustschmerzen	-	Häufig
	Periphere Ödeme	-	Gelegentlich
	Fieber	-	Gelegentlich
Untersuchungen	Erhöhter Harnstoffspiegel im Blut	-	Gelegentlich
	Erhöhter Kreatininspiegel im Blut	-	Gelegentlich
	Erhöhte hepatische Enzyme	Selten	Gelegentlich
	Anstieg des Bilirubinwertes	-	Gelegentlich
	Erhöhte Triglyceride	Selten	-
	Vermindert Hämoglobin und verminderter Hämatokrit (siehe Abschnitt 4.4)	-	Selten
Erkrankungen des Immunsystems	Anaphylaktische oder anaphylaktische Reaktionen, erhöhte Titer antinukleärer Antikörper	-	Nicht bekannt
Endokrine Erkrankungen	Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH)	-	Nicht bekannt

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

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

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Informationen über eine Überdosierung mit RamiBiso APONTIS beim Menschen vor.

Bisoprolol

Symptome

Im Allgemeinen sind die häufigsten Anzeichen für eine Überdosierung eines Betablockers Bradykardie, Hypotonie, Bronchospasmus, akute Herzinsuffizienz und Hypoglykämie. Bislang wurden einige wenige Fälle von Überdosierung (maximal 2.000 mg) mit Bisoprolol bei Patienten mit Bluthochdruck und/oder koronarer Herzkrankheit berichtet, die Bradykardie und/oder Hypotonie zeigten; alle Patienten erholten sich. Die Empfindlichkeit gegenüber einer einzelnen hohen Bisoprolol-Dosis ist individuell sehr unterschiedlich, und Patienten mit Herzinsuffizienz sind wahrscheinlich sehr empfindlich.

Handhabung

Im Falle einer Überdosierung sollte die Behandlung mit Bisoprolol abgebrochen und eine unterstützende und symptomatische Behandlung durchgeführt werden. Begrenzte Daten deuten darauf hin, dass Bisoprolol kaum dialysierbar ist. Auf der Grundlage der erwarteten pharmakologischen Wirkungen und der Empfehlungen für andere Betablocker sollten die folgenden allgemeinen Maßnahmen erwogen werden, wenn dies klinisch gerechtfertigt ist.

Bradykardie: Verabreichung von intravenösem Atropin. Ist die Reaktion unzureichend, kann Isoprenalin oder ein anderer Wirkstoff mit positiven chronotropen Eigenschaften vorsichtig verabreicht werden. Unter bestimmten Umständen kann das Einsetzen eines transvenösen Herzschrittmachers erforderlich sein.

Hypotonie: Intravenöse Flüssigkeit und Vasopressoren sollten verabreicht werden. Die intravenöse Gabe von Glukagon kann nützlich sein.

AV-Block 2. oder 3. Grades: Die Patienten sollten sorgfältig überwacht und mit einer Isoprenalin-Infusion oder dem Einsetzen eines transvenösen Herzschrittmachers behandelt werden.

Akute Verschlimmerung der Herzinsuffizienz: Verabreichung von intravenösen Diuretika, inotropen Mitteln, gefäßerweiternden Mitteln.

Bronchospasmen: Verabreichung von bronchienerweiternden Medikamenten wie Isoprenalin, Beta2-Sympathomimetika und/oder Aminophyllin.

Hypoglykämie: Glukose intravenös verabreichen.

Ramipril

Symptome

Zu den Symptomen einer Überdosierung von ACE-Hemmern können eine übermäßige periphere Vasodilatation (mit ausgeprägter Hypotonie, Schock), Bradykardie, Elektrolytstörungen und Nierenversagen gehören.

Handhabung

Der Patient sollte engmaschig überwacht werden und die Behandlung sollte symptomatisch und unterstützend erfolgen. Zu den empfohlenen Maßnahmen gehören die primäre Entgiftung (Magenspülung, Verabreichung von Adsorbentien) und Maßnahmen zur Wiederherstellung der hämodynamischen Stabilität, einschließlich der Verabreichung von Alpha-1-adrenergen Agonisten oder Angiotensin II (Angiotensinamid). Ramiprilat, der aktive Metabolit von Ramipril, wird durch Hämodialyse nur schlecht aus dem systemischen Kreislauf entfernt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: ACE-Hemmer, andere Kombinationen
ATC-Code: C09BX05

Wirkmechanismus

Bisoprolol

Bisoprolol ist ein hochselektiver Beta1-Adrenozeptor-Blocker ohne intrinsisch stimulierende und relevante membranstabilisierende Wirkung. Es zeigt nur eine geringe Affinität zu den Beta2-Rezeptoren der glatten Muskulatur der Bronchien und Gefäße sowie zu den Beta2-Rezeptoren, die an der Stoffwechselregulierung beteiligt sind. Daher ist im Allgemeinen nicht zu erwarten, dass Bisoprolol den Atemwegswiderstand und die Beta2-vermittelten metabolischen Effekte beeinflusst. Seine Beta1-Selektivität reicht über den therapeutischen Dosisbereich hinaus.

Ramipril

Ramiprilat, der aktive Metabolit des Prodrugs Ramipril, hemmt das Enzym Dipeptidylcarboxypeptidase I (Synonyme: Angiotensin-konvertierendes Enzym; Kininase II). Im Plasma und im Gewebe katalysiert dieses Enzym die Umwandlung von Angiotensin I in den gefäßerengenden Wirkstoff Angiotensin II sowie den Abbau des gefäßerweiternden Wirkstoffs Bradykinin. Die verminderte Bildung von Angiotensin II und die Hemmung des Bradykininabbaus führen zu einer Gefäßerweiterung.

Da Angiotensin II auch die Freisetzung von Aldosteron stimuliert, führt Ramiprilat zu einer Verringerung der Aldosteron-Sekretion. Das durchschnittliche Ansprechen auf eine ACE-Hemmer-Monotherapie war bei schwarzen (afro-karibischen) Bluthochdruckpatienten (in der Regel eine Hypertonie-Population mit niedrigem Reninspiegel) geringer als bei nicht-schwarzen Bluthochdruckpatienten.

Pharmakodynamische Wirkungen

Bisoprolol

Bisoprolol hat keine signifikanten negativ inotropen Wirkungen.

Bisoprolol erreicht seine maximale Wirkung 3–4 Stunden nach der Verabreichung. Auf-

grund der Halbwertszeit von 10–12 Stunden wirkt Bisoprolol 24 Stunden lang.

Die maximale blutdrucksenkende Wirkung von Bisoprolol wird im Allgemeinen nach 2 Wochen erreicht.

Bei akuter Verabreichung an Patienten mit koronarer Herzkrankheit ohne chronische Herzinsuffizienz reduziert Bisoprolol die Herzfrequenz und das Schlagvolumen und damit das Herzzeitvolumen und den Sauerstoffverbrauch. Bei chronischer Verabreichung sinkt der anfänglich erhöhte periphere Widerstand. Als Wirkmechanismus für die blutdrucksenkende Wirkung von Betablockern wird die Verringerung der Plasminogenaktivität angenommen.

Bisoprolol reduziert die sympathoadrenerge Reaktion durch Blockierung der beta-adrenergen Rezeptoren des Herzens. Dies führt zu einer Verringerung der Herzfrequenz und der Kontraktilität und damit zu einer Verringerung des Sauerstoffverbrauchs des Herzmuskels, was bei Angina pectoris im Zusammenhang mit einer koronaren Herzkrankheit die gewünschte Wirkung ist.

Ramipril

Hypertonie:

Die Verabreichung von Ramipril führt zu einer deutlichen Verringerung des peripheren Arterienwiderstands. Im Allgemeinen kommt es zu keinen größeren Veränderungen des Nierenplasmaflusses und der glomerulären Filtrationsrate. Die Verabreichung von Ramipril an Patienten mit Bluthochdruck führt zu einer Senkung des Blutdrucks im Liegen und im Stehen, ohne dass es zu einem kompensatorischen Anstieg der Herzfrequenz kommt.

Bei den meisten Patienten setzt die blutdrucksenkende Wirkung einer Einzeldosis 1 bis 2 Stunden nach der oralen Einnahme ein. Die maximale Wirkung einer Einzeldosis wird in der Regel 3 bis 6 Stunden nach der oralen Einnahme erreicht. Die blutdrucksenkende Wirkung einer Einzeldosis hält in der Regel 24 Stunden lang an.

Die maximale blutdrucksenkende Wirkung einer fortgesetzten Behandlung mit Ramipril tritt im Allgemeinen nach 3 bis 4 Wochen ein. Es hat sich gezeigt, dass die blutdrucksenkende Wirkung bei einer Langzeittherapie von 2 Jahren erhalten bleibt.

Ein abruptes Absetzen von Ramipril führt nicht zu einem schnellen und übermäßigen Wiederanstieg des Blutdrucks.

Herzinsuffizienz

Zusätzlich zur konventionellen Therapie mit Diuretika und optionalen Herzglykosiden hat sich Ramipril bei Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Funktionsklassen II–IV als wirksam erwiesen. Das Medikament hatte positive Auswirkungen auf die Hämodynamik des Herzens (verringertes Füllungsdruck der linken und rechten Herzkammer, verringertes gesamt peripherer Gefäßwiderstand, erhöhte Herzleistung und verbesserter Herzindex). Außerdem wurde die neuroendokrine Aktivierung reduziert.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Bisoprolol

Insgesamt wurden 2.647 Patienten in die CIBIS-II-Studie aufgenommen. 83 %

(n = 2.202) waren in der NYHA-Klasse III und 17 % (n = 445) in der NYHA-Klasse IV. Sie hatten eine stabile symptomatische systolische Herzinsuffizienz (echokardiographisch gemessene Ejektionsfraktion < 35 %). Die Gesamtsterblichkeit wurde von 17,3 % auf 11,8 % gesenkt (relative Senkung um 34 %). Es wurde ein Rückgang des plötzlichen Todes (3,6 % gegenüber 6,3 %, relative Verringerung um 44 %) und eine geringere Zahl von Herzinsuffizienz-Episoden, die eine Krankenhauseinweisung erforderten (12 % gegenüber 17,6 %, relative Verringerung um 36 %), beobachtet. Schließlich wurde eine signifikante Verbesserung des Funktionsstatus gemäß der NYHA-Klassifikation nachgewiesen. Während der Einleitung und Titration von Bisoprolol wurden Krankenhauseinweisungen aufgrund von Bradykardie (0,53 %), Hypotonie (0,23 %) und akuter Dekompensation (4,97 %) beobachtet, die jedoch nicht häufiger waren als in der Placebo-Gruppe (0 %, 0,3 % und 6,74 %). Die Zahl der tödlichen und zu Behinderungen führenden Schlaganfälle während des gesamten Studienzeitraums betrug 20 in der Bisoprolol-Gruppe und 15 in der Placebo-Gruppe.

In der CIBIS-III-Studie wurden 1.010 Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren mit leichter bis mittelschwerer chronischer Herzinsuffizienz (CHI; NYHA-Klasse II oder III) und einer linksventrikulären Ejektionsfraktion ≤ 35 % untersucht, die zuvor nicht mit ACE-Hemmern, Betablockern oder Angiotensin-Rezeptorblockern behandelt worden waren. Die Patienten wurden 6 bis 24 Monate lang mit einer Kombination aus Bisoprolol und Enalapril behandelt, nachdem sie zunächst 6 Monate lang entweder mit Bisoprolol oder mit Enalapril behandelt worden waren. Es zeigte sich ein Trend zu einer häufigeren Verschlechterung der chronischen Herzinsuffizienz, wenn Bisoprolol als Erstbehandlung über 6 Monate eingesetzt wurde. Die Nichtunterlegenheit der Erstbehandlung mit Bisoprolol gegenüber der Erstbehandlung mit Enalapril konnte in der Per-Protokoll-Analyse nicht nachgewiesen werden, obwohl die beiden Strategien zur Einleitung der Behandlung der CHI am Ende der Studie eine ähnliche Rate des primären kombinierten Endpunkts Tod und Krankenhausaufenthalt aufwiesen (32,4 % in der Gruppe mit Erstbehandlung mit Bisoprolol gegenüber 33,1 % in der Gruppe mit Erstbehandlung mit Enalapril, Per-Protokoll-Gruppe). Die Studie zeigt, dass Bisoprolol auch bei älteren Patienten mit leichter bis mittelschwerer chronischer Herzinsuffizienz eingesetzt werden kann.

Ramipril

Hypertonie:

Die blutdrucksenkende Wirksamkeit von Ramipril wurde sowohl in groß angelegten, nicht vergleichenden Studien in der Allgemeinpraxis als auch in strenger kontrollierten klinischen Studien bestätigt. Etwa 85 % der Patienten mit leichter bis mittelschwerer essentieller Hypertonie sprachen erfolgreich auf eine Behandlung mit Ramipril 2,5 oder 5 mg/Tag an. Die Ansprechrate auf eine Ramipril-Monotherapie ist bei Patienten mit schwerem Bluthochdruck geringer (etwa 40 %), obwohl die blutdrucksenkende Wir-

kung durch die zusätzliche Gabe eines Diuretikums verstärkt werden kann. Die Kombination eines ACE-Hemmers mit einem Thiazid senkt auch das Risiko einer durch die harntreibende Behandlung verursachten Hypokaliämie.

Bei Patienten mit essentieller Hypertonie senkte eine orale Einzeldosis von 2,5 bis 20 mg Ramipril den systolischen und diastolischen Blutdruck dosisabhängig, ohne die normalen zirkadianen Schwankungen des Blutdrucks oder der Herzfrequenz zu beeinflussen. Die blutdrucksenkende Wirkung war 4 bis 8 Stunden nach der Verabreichung maximal und war auch 24 Stunden nach der Verabreichung noch erkennbar.

Die blutdrucksenkende Wirkung von Ramipril bleibt auch bei Patienten mit Diabetes mellitus erhalten, und die Daten deuten darauf hin, dass das Arzneimittel bei Diabetikern mit Nephropathie die Albuminausscheidung im Urin verringert.

Ramipril reduziert die linksventrikuläre Hypertrophie.

Ramipril wird in der allgemeinen Praxis gut vertragen, wobei 5 % oder weniger Patienten die Therapie aufgrund von Arzneimittelunverträglichkeiten absetzen.

Herzinsuffizienz

Zu den vorteilhaften Wirkungen von Ramipril bei Herzinsuffizienz gehören:

- eine reduzierte Nachlast, die das ventrikuläre Schlagvolumen erhöht und die Auswurfleistung verbessert,
- Verringerung der Vorlast, was zu einer Verringerung der pulmonalen und systemischen Stauung und des Ödems führt,
- Verbesserung des Verhältnisses zwischen Sauerstoffangebot und -nachfrage, in erster Linie durch Verringerung der Nachfrage durch Senkung der Nachlast und der Vorlast,
- Verhinderung, dass Angiotensin II einen schädlichen Umbau (Remodeling) des Herzens auslöst.

Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer kongestiver Herzinsuffizienz hatte eine orale Einzeldosis von Ramipril 5 mg oder 10 mg die vorteilhafte Wirkung einer Senkung der Vor- und Nachlast mit einer reflexartigen Erhöhung des Herzzeitvolumens.

Ramipril hat sich bei Patienten nach einem Myokardinfarkt als wirksam erwiesen, da es dazu beiträgt, den schädlichen Umbau (Remodeling) nach dem Infarkt zu verringern. Die groß angelegte Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE)-Studie zeigte, dass Ramipril in einer Dosierung von 5 mg oder 10 mg/Tag die Gesamtsterblichkeit bei Patienten mit klinischen Anzeichen einer Herzinsuffizienz nach einem akuten Myokardinfarkt signifikant um 27 % senkt. Die positive Wirkung von Ramipril zeigte sich bereits nach 30 Behandlungstagen und schien bei Patienten mit schwereren ventrikulären Schäden nach dem Infarkt am größten zu sein.

Kardiovaskuläre Prävention/Nephroprotektion

Es wurde eine präventive, placebokontrollierte Studie (die HOPE-Studie) durchgeführt, bei der Ramipril bei mehr als 9.200 Patienten zusätzlich zur Standardtherapie eingesetzt wurde. In die Studie wurden Patienten mit erhöhtem Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen aufgenommen, die entweder eine

atherothrombotische Herz-Kreislauf-Erkrankung (koronare Herzkrankheit, Schlaganfall oder periphere Gefäßerkrankung in der Vorgeschichte) oder Diabetes mellitus mit mindestens einem zusätzlichen Risikofaktor (dokumentierte Mikroalbuminurie, Bluthochdruck, erhöhter Gesamtcholesterinspiegel, niedriger HDL-Cholesterinspiegel oder Zigarettenrauchen) hatten.

Die Studie zeigte, dass Ramipril die Häufigkeit von Herzinfarkten, Todesfällen durch kardiovaskuläre Ursachen und Schlaganfällen, sowohl allein als auch in Kombination (primäre kombinierte Ereignisse), statistisch signifikant verringert.

Daten aus klinischen Studien zur dualen Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

Zwei große randomisierte, kontrollierte Studien (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) und VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) untersuchten die Kombination eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptorblocker.

ONTARGET war eine Studie, die bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 und Anzeichen von Endorganschäden durchgeführt wurde. VA NEPHRON-D war eine Studie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie.

Diese Studien haben keine signifikanten positiven Auswirkungen auf die renalen und/oder kardiovaskulären Ergebnisse und die Sterblichkeit gezeigt, während ein erhöhtes Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde. Angesichts ihrer ähnlichen pharmakodynamischen Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch für andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorblocker relevant.

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) war eine Studie, die den Nutzen der Zugabe von Aliskiren zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder einem Angiotensin-II-Rezeptorblocker bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und chronischer Nierenerkrankung, Herz-Kreislauf-Erkrankung oder beidem untersuchen sollte. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos für unerwünschte Ergebnisse vorzeitig abgebrochen. Kardiovaskuläre Todesfälle und Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, und unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse (Hyperkaliämie, Hypotonie und Nierenfunktionsstörung) wurden in der Aliskiren-Gruppe häufiger gemeldet als in der Placebo-Gruppe.

Kinder und Jugendliche

In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie mit 244 pädiatrischen Patienten mit Bluthochdruck (73 % mit primärem Bluthochdruck)

im Alter von 6 bis 16 Jahren erhielten die Patienten entweder eine niedrige, eine mittlere oder eine hohe körperlgechtsbezogene Dosis Ramipril, um Plasmakonzentrationen von Ramiprilat zu erreichen, die dem Dosisbereich für Erwachsene von 1,25 mg, 5 mg und 20 mg entsprechen. Nach vier Wochen war Ramipril im Hinblick auf den Endpunkt der Senkung des systolischen Blutdrucks unwirksam, senkte aber den diastolischen Blutdruck in der höchsten Dosis. Sowohl bei mittlerer als auch bei hoher Dosierung von Ramipril wurde eine signifikante Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks bei Kindern mit nachgewiesener Hypertonie festgestellt.

Dieser Effekt wurde in einer vierwöchigen Dosiseskaltionsstudie mit randomisiertem Doppelblind-Entzug mit 218 pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis 16 Jahren (75 % primärer Bluthochdruck) nicht beobachtet, in der sowohl der diastolische als auch der systolische Blutdruck bei allen drei getesteten Dosisstufen (niedrige Dosis [0,625 mg–2,5 mg], mittlere Dosis [2,5 mg–10 mg] oder hohe Dosis [5 mg–20 mg]) Ramipril auf der Grundlage des Körpergewichts einen mäßigen Wiederanstieg, aber keine statistisch signifikante Rückkehr zum Ausgangswert zeigte. Ramipril wies in der untersuchten pädiatrischen Population keine lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung auf.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bisoprolol

Resorption

Bisoprolol wird fast vollständig (> 90 %) aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert und hat aufgrund seines geringen hepatischen First-Pass-Effekts (ca. 10 %–15 %) eine Bioverfügbarkeit von ca. 85 %–90 % nach oraler Gabe. Die Bioverfügbarkeit wird durch die Nahrung nicht beeinflusst. Die höchsten Plasmakonzentrationen treten innerhalb von 2–3 Stunden auf. Es wurde jedoch auch berichtet, dass die Geschwindigkeit und das Ausmaß der intestinalen Absorption von Bisoprolol stark pH-abhängig sind und variieren können.

Nach oraler Verabreichung von Bisoprolol-fumarat 10 mg an gesunde Probanden unter Nüchternbedingungen wurde eine mittlere Spitzenplasmakonzentration (C_{max}) von Bisoprolol von etwa 31,86 ng/ml innerhalb von etwa 2 Stunden (T_{max}) erreicht.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen beträgt 3,2 l/kg. Die Plasmaproteinbindung von Bisoprolol beträgt etwa 30 %, mit einem Verhältnis von 1:1 zwischen hepatischem Metabolismus und renaler Ausscheidung.

Tierstudien deuten darauf hin, dass Bisoprolol schnell und weit verteilt wird, aber nur ein geringer Plazentatransfer stattfindet und das Medikament im Vergleich zu Metoprolol und Propranolol die Blut-Hirn-Schranke nur in geringem Maße durchdringt.

Biotransformation

Bisoprolol ist mäßig fettlöslich. Es unterliegt nur einem mäßigen hepatischen Metabolismus. Beim Metabolismus von Bisoprolol wurden nur oxidative Wege festgestellt, ohne anschließende Konjugation. Es wird in erster Linie von CYP3A4 zu inaktiven Meta-

boliten verstoffwechselt und wird auch von CYP2D6 verstoffwechselt, was klinisch nicht von Bedeutung zu sein scheint. Auf die O-Desalkylierung folgt die Oxidation zu 3 Carbonsäuremetaboliten. Die 3 Metaboliten haben beim Menschen keine β -Adrenozeptor-antagonistische Wirkung. Das Medikament wird beim Menschen auch nicht stereoselektiv metabolisiert und unterliegt keinem genetischen Polymorphismus der Oxidation vom Typ Debrisoquin. Etwa 50 % einer Bisoprolol-Dosis werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden, und ein gleicher Anteil wird in der Leber metabolisiert. Da Bisoprolol kein Arzneimittel mit hoher hepatischer Clearance ist, weist es außerdem nach oraler Verabreichung nur eine mäßige hepatische Clearance und daher auch einen geringen hepatischen „First-Pass-Effekt“ ($\leq 10\%$) auf.

Elimination

Bisoprolol wird auf zwei Wegen aus dem Körper ausgeschieden. 50 % werden von der Leber zu inaktiven Metaboliten verstoffwechselt, die dann über die Nieren ausgeschieden werden. Die restlichen 50 % werden über die Nieren in unveränderter Form ausgeschieden. In den Fäzes wurden weniger als 2 % der Dosis nachgewiesen. Die Gesamtklearance beträgt etwa 15 l/h. Die Halbwertszeit im Plasma von 10–12 Stunden ergibt eine 24-stündige Wirkung nach einmal täglicher Einnahme. Die Plasmaeliminationshalbwertszeit ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen auf etwa 18 Stunden und bei Patienten mit Leberzirrhose auf etwa 13 Stunden erhöht.

Linearität/Nichtlinearität

Die Kinetik von Bisoprolol ist linear und unabhängig vom Alter. Die Plasmakonzentrationen sind über den Dosisbereich von 5 bis 20 mg proportional zur verabreichten Dosis.

Spezielle Populationen

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Die pharmakokinetischen Parameter wurden bei 18 Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion, einschließlich Zirrhose, untersucht. Die Eliminationshalbwertszeit $T_{1/2}$ nach einer 7-tägigen Behandlung mit 10 mg Bisoprolol pro Tag betrug 13,5 Stunden, und die Serumspitzenkonzentration lag bei 62 g/l (bei gesunden Probanden 36 g/l), was nicht zu klinisch signifikanten Veränderungen der pharmakodynamischen Parameter führte.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

In einer 12-wöchigen Studie wurden Patienten an der Dialyse kontrolliert, die aufgrund von Bluthochdruck 2,5 mg oder 5 mg Bisoprolol pro Tag erhielten. Die pharmakokinetischen Parameter wurden mit einer Kontrollgruppe gesunder Probanden verglichen. Die Eliminationshalbwertszeit $T_{1/2}$ des Medikaments war an Tagen ohne Dialyse im Vergleich zu einer Gruppe von gesunden Probanden deutlich verlängert. Die C_{max} bei Patienten, die die 2,5-mg-Dosis von Bisoprolol erhielten, entsprach fast der C_{max} bei gesunden Probanden, die 5 mg erhielten. Die orale Clearance (CL/F) von Bisoprolol ist positiv mit der Kreatinin-Clearance (CL_{kr}) korreliert, was darauf hinweist, dass die Nierenfunktion teilweise für die interindi-

duelle Variabilität der Pharmakokinetik von Bisoprolol verantwortlich ist.

Ältere Patienten

Die Pharmakokinetik von Bisoprolol verändert sich bei älteren Menschen nicht in einem klinisch relevanten Ausmaß. Aufgrund des Alters des Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit Herzinsuffizienz

Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (NYHA-Stadium III) sind die Plasmaspiegel von Bisoprolol höher und die Halbwertszeit ist im Vergleich zu gesunden Probanden verlängert. Die maximale Plasmakonzentration im Steady-State beträgt bei einer Tagesdosis von 10 mg 64 ± 21 ng/ml und die Halbwertszeit 17 ± 5 Stunden.

Ramipril

Resorption

Nach oraler Verabreichung wird Ramipril rasch aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert: Die maximale Plasmakonzentration von Ramipril wird innerhalb einer Stunde erreicht. Ausgehend von der Wiederfindungsrate im Urin beträgt das Ausmaß der Resorption mindestens 56 % und wird durch das Vorhandensein von Nahrung im Magen-Darm-Trakt nicht wesentlich beeinflusst. Die Bioverfügbarkeit des aktiven Metaboliten Ramiprilat nach oraler Verabreichung von 2,5 mg und 5 mg Ramipril beträgt 45 %.

Die Spitzenplasmakonzentrationen von Ramiprilat, dem einzigen aktiven Metaboliten von Ramipril, werden 2–4 Stunden nach der Einnahme von Ramipril erreicht. Die Steady-State-Plasmakonzentrationen von Ramiprilat nach einmal täglicher Verabreichung mit den üblichen Ramipril-Dosen werden etwa am vierten Behandlungstag erreicht.

Verteilung

Die Serumproteinbindung von Ramipril beträgt etwa 73 % und die von Ramiprilat etwa 56 %.

Ramiprilat bindet mit hoher Affinität an das Angiotensin-konvertierende Enzym bei Konzentrationen, die denen des Enzyms ähnlich sind, und das Gleichgewicht stellt sich langsam ein. Ramipril wird rasch aus dem Blut ausgeschieden und in verschiedenen Körpergeweben verteilt, wobei Leber, Niere und Lunge deutlich höhere Konzentrationen von Ramipril aufweisen als das Blut. Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 90 l, das relative Verteilungsvolumen von Ramiprilat etwa 500 l.

Biotransformation

Ramipril wird durch Carboxylesterasen fast vollständig in den aktiven Metaboliten Ramiprilat sowie in den Diketopiperazinestern, die Diketopiperazinsäure und die Glucuronide von Ramipril und Ramiprilat, die alle inaktiv sind, umgewandelt.

Elimination

Nach der oralen Verabreichung von Ramipril werden etwa 60 % des Wirkstoffs und seiner Metaboliten mit dem Urin und etwa 40 % mit den Fäzes ausgeschieden. Das in den Fäzes vorhandene Arzneimittel kann sowohl die biliäre Ausscheidung von Metaboliten als auch das nicht resorbierte Arzneimittel darstellen. Weniger als 2 % der verabreichten

Dosis werden im Urin als unverändertes Ramipril wiedergefunden.

Die Ausscheidung der Metaboliten erfolgt hauptsächlich über die Nieren. Die Plasmakonzentration von Ramiprilat nimmt in drei Phasen ab. Der anfängliche schnelle Abfall, der die Verteilung des Medikaments darstellt, hat eine Halbwertszeit von 2–4 Stunden. Aufgrund seiner starken Bindung an ACE und der langsamen Dissoziation vom Enzym weist Ramiprilat zwei Eliminationsphasen auf. Die apparente Eliminationsphase hat eine Halbwertszeit von 9–18 Stunden, und die terminale Eliminationsphase hat eine lange Halbwertszeit von > 50 Stunden. Die Halbwertszeit von Ramiprilat nach Verabreichung einer Einzeldosis von 10 mg Ramipril bei gesunden Probanden wurde auf 1,1 bis 4,5 Stunden während der schnellen anfänglichen Verteilungsphase und etwa 110 Stunden während der langsamen Eliminationsphase geschätzt.

Nach mehrfacher einmal täglicher Gabe von Ramipril betrug die effektive Halbwertszeit der Ramiprilat-Konzentrationen 13–17 Stunden für die 5–10-mg-Dosen und länger für die niedrigeren Dosen von 1,25–2,5 mg. Dieser Unterschied hängt mit der sättigbaren Kapazität des Enzyms zur Bindung von Ramiprilat zusammen. Die Steady-State-Plasmakonzentrationen von Ramipril und Ramiprilat werden nach einmal täglicher Verabreichung der üblichen Ramipril-Dosen etwa am zweiten bis vierten Behandlungstag erreicht. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion wird bei wiederholter einmal täglicher Gabe keine signifikante Kumulation von Ramiprilat erwartet.

Linearität/Nichtlinearität

Studien haben gezeigt, dass die maximale Serumkonzentration von Ramiprilat direkt von der Dosis abhängig ist. Das Ausmaß der Resorption von Ramipril und der Hydrolyse zu Ramiprilat scheint über den Dosisbereich von 5 bis 50 mg ähnlich zu sein, da die maximale Plasmakonzentration von Ramiprilat in diesem Bereich linear mit der Ramipril-Dosis zusammenhängt. Eine leichte Nichtlinearität in der Beziehung zwischen der Dosis und den Plasmakonzentrationen von Ramipril und Ramiprilat nach Dosen von 10 und 20 mg bei gesunden Freiwilligen war zu gering, um auf eine wahrscheinliche klinische Bedeutung hinzuweisen.

Spezielle Populationen

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2)

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion war die Verstoffwechslung von Ramipril zu Ramiprilat aufgrund einer verminderten Aktivität der Leberesterasen verzögert, und die Ramipril-Plasmaspiegel waren bei diesen Patienten erhöht. Die Spitzenkonzentrationen von Ramiprilat bei diesen Patienten unterscheiden sich jedoch nicht von denen, die bei Personen mit normaler Leberfunktion beobachtet werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.2)

Die renale Ausscheidung von Ramiprilat ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vermindert, und die renale Ramiprilat-Clearance steht in proportionalem Verhältnis zur Kreatinin-Clearance. Dies führt zu

erhöhten Plasmakonzentrationen von Ramiprilat, die langsamer abnehmen als bei Personen mit normaler Nierenfunktion.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wird eine Dosisanpassung auf der Grundlage der Kreatinin-Clearance empfohlen.

Stillen

Nach einer oralen Einzeldosis von Ramipril lag der Gehalt an Ramipril und seinem Metaboliten in der Muttermilch unter der Nachweisgrenze. Die Wirkung von Mehrfachdosen ist jedoch nicht bekannt.

Ältere Patienten

Eine pharmakokinetische Einzeldosis-Studie, die an einer begrenzten Anzahl älterer Patienten durchgeführt wurde, deutet darauf hin, dass die Spitzenkonzentrationen von Ramiprilat und die AUC für Ramiprilat bei älteren Patienten höher sind. Die mittlere Spitzenkonzentration und die Halbwertszeit von Ramipril im Serum waren bei älteren Probanden etwas höher als bei jüngeren. Auch die Wiederfindung im Urin schien sich nicht von der bei jüngeren Probanden zu unterscheiden. Somit waren die pharmakokinetischen Daten von Ramipril und Ramiprilat bei geriatrischen Patienten (65–76 Jahre alt) ähnlich wie die entsprechenden Ergebnisse bei jüngeren, gesunden Probanden. Es wurde jedoch auch über höhere zirkulierende Konzentrationen von Ramiprilat bei älteren Probanden (Durchschnittsalter 77 Jahre, Spanne 61 bis 84 Jahre) trotz anscheinend normaler Nierenfunktion im Vergleich zu jüngeren Probanden (Altersbereich 21 bis 30 Jahre) berichtet.

Kinder und Jugendliche

Das pharmakokinetische Profil von Ramipril wurde bei 30 pädiatrischen Patienten mit Bluthochdruck im Alter von 2–16 Jahren mit einem Gewicht von ≥ 10 kg untersucht. Nach einer Dosis von 0,05 bis 0,2 mg/kg wurde Ramipril rasch und umfassend zu Ramiprilat metabolisiert. Die Spitzenplasmakonzentrationen von Ramiprilat traten innerhalb von 2–3 Stunden auf. Die Ramiprilat-Clearance korrelierte eng mit dem Logarithmus des Körpergewichts ($p < 0,01$) und der Dosis ($p < 0,001$). Die Clearance und das Verteilungsvolumen nahmen mit zunehmendem Alter der Kinder für jede Dosisgruppe zu. Mit einer Dosis von 0,05 mg/kg wurden bei Kindern Expositionswerte erreicht, die mit denen von Erwachsenen, die mit Ramipril 5 mg behandelt wurden, vergleichbar waren. Die Dosis von 0,2 mg/kg bei Kindern führte zu Expositionswerten, die über der empfohlenen Höchstdosis von 10 mg pro Tag bei Erwachsenen lagen.

Patienten mit Herzinsuffizienz

Die Pharmakokinetik von Ramipril wurde bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA III–IV) nach einer oralen Einzeldosis von 5 mg untersucht. Der maximale Plasmaspiegel von Ramipril betrug $57,0 \pm 26,8$ ng/ml nach 1,4 Stunden; die Halbwertszeit betrug $2,4 \pm 1,2$ Stunden. Der Spitzenspiegel von Ramiprilat betrug $27,9 \pm 24$ ng/ml nach 4,6 Stunden; die Halbwertszeit für den Wirkstoff betrug $6 \pm 4,2$ Stunden. Die Gesamtwiederfindung von Ramipril und Metaboliten im Urin betrug im Durchschnitt $39 \pm 17,5\%$

innerhalb von 96 Stunden. Bei allen Patienten wurde eine fünfundneunzigprozentige Hemmung der ACE-Aktivität beobachtet, und eine 80%ige Hemmung hielt 24 Stunden an. Die Plasmaspiegel des Medikaments und des aktiven Metaboliten waren höher und blieben länger messbar, mit einer nachhaltigeren Hemmung der ACE-Aktivität, als bei gesunden Probanden berichtet. Die Bildung des aktiven Metaboliten Ramiprilat war nicht reduziert, jedoch verzögert. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass für diese Patienten eine niedrige Dosis angemessen sein kann, mit individueller Titration mit niedrigeren Dosen (1,25–2,5 mg) zu Beginn, und dass Dosen über 5 mg nur selten erforderlich sind.

Ethnische Zugehörigkeit

Die blutdrucksenkende Wirkung von Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern ist bei schwarzen Patienten im Allgemeinen geringer als bei nicht-schwarzen Patienten (siehe Abschnitt 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bisoprolol

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität oder Karzinogenität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In reproduktionstoxikologischen Studien hatte Bisoprolol keine Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit oder andere allgemeine Ergebnisse der Fortpflanzung.

Wie andere Betablocker verursachte Bisoprolol in hohen Dosen maternale (verminderte Nahrungsaufnahme und verminderte Körpergewicht) und embryonale/fetale Toxizität (erhöhtes Auftreten von Resorptionen, vermindertes Geburtsgewicht der Nachkommen, verzögerte körperliche Entwicklung), war aber nicht teratogen.

Ramipril

Die orale Verabreichung von Ramipril rief bei Nagetieren und Hunden keine akute Toxizität hervor. Es wurden Studien mit chronischer oraler Verabreichung an Ratten, Hunden und Affen durchgeführt. Bei den 3 Arten wurden Anzeichen für Elektrolytverschiebungen im Plasma und Veränderungen des Blutbildes festgestellt. Als Ausdruck der pharmakodynamischen Aktivität von Ramipril wurde bei Hunden und Affen ab einer Tagesdosis von 250 mg/kg/Tag eine ausgeprägte Vergrößerung des juxtaglomerulären Apparates festgestellt. Ratten, Hunde und Affen vertrugen Tagesdosen von 2, 2,5 bzw. 8 mg/kg/Tag ohne schädliche Wirkungen. Irreversible Nierenschäden wurden bei sehr jungen Ratten beobachtet, die eine Einzeldosis Ramipril erhielten.

Reproduktionstoxikologische Untersuchungen an Ratten, Kaninchen und Affen ergaben keine teratogenen Eigenschaften.

Die Fruchtbarkeit wurde weder bei männlichen noch bei weiblichen Ratten beeinträchtigt.

Die Verabreichung von Ramipril an weibliche Ratten während der Fötalperiode und der Säugezeit führte bei den Nachkommen bei täglichen Dosen von 50 mg/kg Körperge-

wicht oder mehr zu irreversiblen Nierenschäden (Erweiterung des Nierenbeckens).

Ausführliche Mutagenitätstests mit verschiedenen Testsystemen ergaben keinen Hinweis darauf, dass Ramipril mutagene oder genotoxische Eigenschaften besitzt.

Beurteilung der Risiken für die Umwelt (Environmental Risk Assessment [ERA])

RamiBiso APONTIS enthält bekannte Wirkstoffe, Bisoprolol und Ramipril. RamiBiso APONTIS wird als direkter Ersatz für einzelne Dosen von Bisoprolol und Ramipril verschrieben, so dass es zu keiner Erhöhung der Umweltexposition kommt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:

Lactose-Monohydrat
Poly(vinylalkohol)
Croscarmellose-Natrium (E 468)
Natriumstearylfumarat (Ph. Eur.)
Mikrokristalline Cellulose
Calciumhydrogenphosphat
Crospovidon (Typ A)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug AquaPolish P yellow:

Hypromellose (E 464)
Hypolose (2910) (E 463)
Mittelkettige Triglyceride
Talkum (E 553b)
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172)

Kapselhülle:

Titandioxid (E 171)
Gelatine
Eisen(III)-oxid (E 172) – [bei Kapseln 10 mg/10 mg, 10 mg/5 mg, 5 mg/5 mg, 5 mg/2,5 mg]
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172) – [bei Kapseln 10 mg/5 mg, 5 mg/5 mg, 5 mg/2,5 mg, 2,5 mg/2,5 mg]
Chinolingelb (E 104) – [bei Kapseln 5 mg/2,5 mg, 2,5 mg/2,5 mg]

Drucktinte:

Schellack (E 904)
Eisen(II,III)-oxid (E 172)
Propylenglykol
Konzentrierte Ammoniak-Lösung
Kaliumhydroxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Kapseln 5 mg/2,5 mg, 2,5 mg/2,5 mg
2 Jahre

Kapseln 10 mg/10 mg, 10 mg/5 mg, 5 mg/5 mg
30 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern
Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen aus BOPA/ALU/PVC-Laminat und Aluminiumfolie

Die Blisterpackungen und eine Packungsbeilage sind in einer Faltschachtel verpackt.

Packungsgrößen je 10, 30, 60 oder 100 Kapseln

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Adamed Pharma S. A.
Pierków, ul. Mariana Adamkiewiczza, No. 6a
05-152 Czosnów
Polen

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

RamiBiso APONTIS 2,5 mg/2,5 mg Hartkapseln: 7003494.00.00
RamiBiso APONTIS 5 mg/2,5 mg Hartkapseln: 7003495.00.00
RamiBiso APONTIS 5 mg/5 mg Hartkapseln: 7003496.00.00
RamiBiso APONTIS 10 mg/5 mg Hartkapseln: 7003497.00.00
RamiBiso APONTIS 10 mg/10 mg Hartkapseln: 7003498.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

02. Mai 2023

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt