Ramipril/Amlodipin Sandoz 10 mg/ 10 mg-Hartkapseln

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Hartkapsel enthält 10 mg Ramipril und 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat 13,9 mg).
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Enthält 0,64 mg Azorubin (E 122) pro Hartkapsel.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Ramipril/Amlodipin Sandoz 2,5 mg/2,5 mg-Hartkapseln
Unmarkierte, selbstschließende Coni-Snap-Hartgelatinekapseln der Größe 3, mit undurchsichtigem, fleischfarbenen Kapselboden und undurchsichtiger, fleischfarbener Kapselkappe. Gefüllt mit weißem oder fast weißem, geruchlosem oder fast geruchlosem Granulatpulver, ohne mechanische Verunreinigungen.
Ramipril/Amlodipin Sandoz 5 mg/5 mg-Hartkapseln
Unmarkierte, selbstschließende Coni-Snap-Hartgelatinekapseln der Größe 3, mit undurchsichtigem, amethystfarbenen Kapselboden und undurchsichtiger, amethystfarbener Kapselkappe. Gefüllt mit weißem oder fast weißem, geruchlosem oder fast geruchlosem Granulatpulver, ohne mechanische Verunreinigungen.
Ramipril/Amlodipin Sandoz 10 mg/5 mg-Hartkapseln
Unmarkierte, selbstschließende Coni-Snap-Hartgelatinekapseln der Größe 0, mit undurchsichtigem, fleischfarbenen Kapselboden und undurchsichtiger, amethystfarbener Kapselkappe. Gefüllt mit weißem oder fast weißem, geruchlosem oder fast geruchlosem Granulatpulver, ohne mechanische Verunreinigungen.
Ramipril/Amlodipin Sandoz 5 mg/10 mg-Hartkapseln
Unmarkierte, selbstschließende Coni-Snap-Hartgelatinekapseln der Größe 0, mit undurchsichtigem, fleischfarbenen Kapselboden und undurchsichtiger, rotbrauner Kapselkappe. Gefüllt mit weißem oder fast weißem, geruchlosem oder fast geruchlosem Granulatpulver, ohne mechanische Verunreinigungen.
Ramipril/Amlodipin Sandoz 10 mg/10 mg-Hartkapseln
Unmarkierte, selbstschließende Coni-Snap-Hartgelatinekapseln der Größe 0, mit undurchsichtigem, rotbraunem Kapselboden und undurchsichtiger, rotbrauner Kapselkappe. Gefüllt mit weißem oder fast weißem, geruchlosem oder fast geruchlosem Granulatpulver, ohne mechanische Verunreinigungen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ramipril/Amlodipin Sandoz ist angezeigt als Substitutionstherapie zur Behandlung der Hypertonie bei Patienten, die bei gleichzeitiger Gabe beider Produkte als Einzeltabletten in gleicher Dosisstärke wie im Kombinationspräparat ausreichend eingestellt sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zum Einnehmen
Die empfohlene Tagesdosis ist 1 Hartkapsel der angegebenen Stärke.
Die Einnahme des Kombinationspräparats eignet sich nicht zur Initialtherapie.
Falls eine Dosisanpassung notwendig ist, kann eine andere Dosisstärke von Ramipril/Amlodipin Sandoz gegeben werden oder aber eine getrennte Dosiseinstellung der Komponenten in freier Kombination in Erwägung gezogen werden.
Besondere Patientengruppen
Patienten unter Diuretika-Therapie
Bei Patienten, die mit Diuretika behandelt werden, ist Vorsicht geboten, da es bei diesen Patienten zu Flüssigkeits- und/oder Salzmangel kommen kann. Nierenfunktion und Serumkalium sind regelmäßig zu kontrollieren.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion
Eine Behandlung mit *Ramipril* sollte bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nur unter strenger ärztlicher Aufsicht eingeleitet werden. Die Tageshöchstdosis beträgt 2,5 mg Ramipril. Ramipril/Amlodipin Sandoz wird nur bei Patienten empfohlen, die auf 2,5 mg Ramipril als optimale Erhaltungsdosis eingestellt wurden.
Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion kann sich die Halbwertszeit von Amlodipin verlängern. Bisher gibt es für diese Patientengruppe keine spezielle Dosisempfehlungen für Amlodipin, daher ist bei der Einnahme des Arzneimittels besondere Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4)
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion
Um die optimale Anfangs- und Erhaltungsdosis bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zu ermitteln, sollte eine individuelle Dosisanpassung durch getrenntes Einstellen der Ramipril- und Amlodipin-Komponente erfolgen (Einzelheiten hierzu finden sich in den Fachinformationen der jeweiligen Einzelkomponenten.).
Die Tagesdosis von Ramipril sollte bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion anhand der Kreatinin-Clearance bestimmt werden.

- Bei einer Kreatinin-Clearance von ≥ 60 ml/min ist eine Anpassung der Anfangsdosis (2,5 mg/Tag) nicht erforderlich; die Tageshöchstdosis beträgt 10 mg.
- Bei einer Kreatinin-Clearance von 30 - 60 ml/min ist eine Anpassung der Anfangsdosis (2,5 mg/Tag) nicht

erforderlich; die Tageshöchstdosis beträgt 5 mg.

- Bei einer Kreatinin-Clearance von 10 - 30 ml/min beträgt die Anfangsdosis 1,25 mg/Tag, die Tageshöchstdosis 5 mg.
- Hypertensive Patienten unter Hämodialyse: Ramipril ist kaum dialysierbar; die Anfangsdosis beträgt 1,25 mg/Tag, die Tageshöchstdosis 5 mg. Das Arzneimittel sollte wenige Stunden nach Abschluss der Hämodialyse verabreicht werden.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung von Amlodipin erforderlich.
Amlodipin ist nicht dialysierbar. Bei dialysepflichtigen Patienten sollte Amlodipin nur mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).
Während der Behandlung mit Ramipril/Amlodipin Sandoz ist eine regelmäßige Kontrolle der Nierenfunktion und des Serumkaliums notwendig. Falls sich die Nierenfunktion verschlechtert, wird empfohlen, die Behandlung mit Ramipril/Amlodipin Sandoz abzubrechen und stattdessen die Einzelkomponenten in entsprechend angepasster Dosierung zu verabreichen.

Ältere Patienten

Die Anfangsdosis von Ramipril sollte niedriger sein und die anschließende Dosiseinstellung allmählicher vorgenommen werden, da die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen höher ist.
Eine Gabe von Ramipril/Amlodipin Sandoz bei sehr alten und gebrechlichen Patienten wird nicht empfohlen.
Bei älteren Patienten können die üblichen Dosierungen von Amlodipin verabreicht werden. Bei einer Dosissteigerung ist jedoch Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Ramipril/Amlodipin Sandoz bei Kindern unter 18 Jahren wird nicht empfohlen, da keine ausreichenden Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit vorliegen.

Art der Anwendung

Ramipril/Amlodipin Sandoz sollte 1-mal täglich zur selben Tageszeit zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Hartkapsel darf nicht zerkaut oder zerstoßen werden. Die Hartkapsel sollte mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. reinem Wasser) eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

In Bezug auf Ramipril

- Angioödeme in der Vorgeschichte (hereditär, idiopathisch oder früheres Angioödem aufgrund der Einnahme von ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (AIIRAs)
- 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
- die gleichzeitige Anwendung von Ramipril/Amlodipin Sandoz mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR<60 ml/min/1,73m^2) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).
- zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Ramipril darf nicht bei hypotensiven oder hämodynamisch instabilen Patienten angewendet werden.

In Bezug auf Amlodipin

- schwere Hypotonie
- Schock (einschließlich kardiogener Schock)
- Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (z. B. höhergradige Aortenstenose)
- hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt

In Bezug auf Ramipril/Amlodipin Sandoz

- Überempfindlichkeit gegen Amlodipin, Dihydropyridin-Derivate, Ramipril, anderen ACE-Hemmern (ACE = Angiotensin-Converting-Enzyme oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

In Bezug auf Ramipril

Besondere Patientengruppen

Schwangerschaft

Eine Behandlung mit ACE-Hemmern 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 ist zwingend erforderlich. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit ACE-Hemmern unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Patienten mit hohem Hypotonierisiko

- Patienten mit stark erhöhter Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems
  Bei Patienten mit stark erhöhter Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems besteht das Risiko eines plötzlichen ausgeprägten Blutdruckabfalls und einer Verschlechterung der Nierenfunktion aufgrund

der ACE-Hemmung. Dies gilt insbesondere, wenn ein ACE-Hemmer zum 1. Mal oder erstmals gleichzeitig mit einem Diuretikum verabreicht wird oder bei der 1. 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 2. funktionsfähigen Niere
- Patienten mit manifestem oder latentem Flüssigkeits- oder Salzmangel (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 Salzmangel auszugleichen (bei Patienten mit Herzinsuffizienz sind diese Maßnahmen jedoch sorgfältig gegenüber dem Risiko einer Volumenüberlastung abzuwägen).

- transiente oder persistierende Herzinsuffizienz nach Myokardinfarkt
- Patienten mit dem Risiko einer Myokard- oder Zerebralischämie bei akuter Hypotonie
  Während der Anfangsphase der Behandlung muss der Patient sorgfältig ärztlich überwacht werden.

Ältere Patienten
Siehe Abschnitt 4.2
Operationen
Es wird empfohlen, die Behandlung mit ACE-Hemmern wie Ramipril möglichst 1 Tag vor einer Operation abzubrechen.
Kontrolle der Nierenfunktion
Die Nierenfunktion sollte vor und während der Behandlung überwacht werden und eine entsprechende Dosisanpassung insbesondere während der ersten Behandlungswochen vorgenommen werden. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion bedürfen einer besonders engmaschigen Kontrolle (siehe Abschnitt 4.2). Insbesondere bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz oder nach Nierentransplantation besteht das Risiko einer Nierenfunktionsstörung.
Angioneurotische Ödeme
Bei Patienten unter ACE-Hemmern, einschließlich Ramipril, wurde über das Auftreten von angioneurotischen Ödemen berichtet (siehe Abschnitt 4.8).
Bei Auftreten eines angioneurotischen Ödems 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, einschließlich Ramipril, wurde über das Auftreten von instestinalen angioneurotischen Ödemen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Diese Patienten litten unter Abdominalschmerzen (mit oder ohne Übelkeit oder Erbrechen).
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.
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 Patienten (> 70 Jahre), nicht oder unzureichend behandelte Diabetiker oder Patienten, die Kaliumsalze, kaliumsparende Diuretika und andere Wirkstoffe, die das Serumkalium erhöhen, anwenden oder Patienten, die an Dehydratation, akuter kardialer Dekompensation oder metabolischer Azidose leiden. Wenn eine gleichzeitige Einnahme der oben genannten Substanzen angebracht ist, ist eine regelmäßige Kontrolle des Serumkaliums notwendig (siehe Abschnitt 4.5).
Neutropenie/Agranulozytose
In seltenen Fällen wurden Neutropenie/Agranulozytose sowie Thrombozytopenie und Anämie beobachtet, auch über Knochenmarkdepression wurde berichtet. Zur Erkennung einer möglichen Leukopenie wird eine Kontrolle der Leukozytenwerte empfohlen. Eine häufigere Überwachung ist 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 Abschnitte 4.5 und 4.8).
Ethnische Unterschiede
ACE-Hemmer verursachen bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe häufiger angioneurotische Ödeme als bei Patienten nicht schwarzer Hautfarbe.

Wie bei anderen ACE-Hemmern ist Ramipril bei schwarzen Patienten möglicherweise weniger wirksam zur Blutdrucksenkung als bei nicht schwarzen Patienten, möglicherweise aufgrund der höheren Prävalenz von Hypertonie mit niedrigem Reninspiegel bei Hypertonikern mit schwarzer Hautfarbe.

Husten

Unter der Therapie mit ACE-Hemmern wurde über Husten berichtet. Typischerweise ist der Husten nicht produktiv, persistierend und klingt nach Beendigung der Therapie ab. Durch ACE-Hemmer induzierter Husten sollte bei der Differentialdiagnose des Hustens berücksichtigt werden.

Patienten unter Diuretika-Therapie

Bei Patienten, die mit Diuretika behandelt werden, ist Vorsicht geboten, da es bei diesen Patienten zu Flüssigkeits- und/oder Salzmangel kommen kann. Nierenfunktion und Serumkalium sind regelmäßig zu kontrollieren.

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Systems (RAAS)

Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II- Rezeptorantagonisten oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und die Abnahmen 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.

In Bezug auf Amlodipin

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

Patienten mit Herzinsuffizienz

Bei der Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz ist Vorsicht geboten. In einer placebokontrollierten Langzeitstudie bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klassen III und IV) wurden unter Amlodipin häufiger Lungenödeme berichtet als unter Placebo. Dies war jedoch nicht mit einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz assoziiert.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Die Halbwertszeit von Amlodipin ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion verlängert, es gibt bisher keine Dosierungsempfehlungen. Amlodipin sollte daher bei diesen Patienten mit Vorsicht verabreicht werden.

Anwendung bei älteren Patienten

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

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

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

Besondere Warnhinweise in Bezug auf die sonstigen Bestandteile

Ramipril/Amlodipin Sandoz 5 mg/5 mg- und 10 mg/5 mg Hartkapseln enthalten den Farbstoff Allurarot AC (E 129), der zu allergischen Reaktionen führen kann.

Ramipril/Amlodipin Sandoz 5 mg/10 mg- und -10 mg/10 mg Hartkapseln enthalten den Farbstoff Azorubin (E 122), der zu allergischen Reaktionen führen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In Bezug auf Ramipril

Kontraindizierte Kombinationen

Extrakorporale Behandlungen, bei denen es zu einem Kontakt zwischen Blut und negativ geladenen Oberflächen kommt, wie Dialyse oder Hämofiltration mit bestimmten High-Flux-Membranen (z. B. Polyacrylnitrilmembranen) und Low-Density-Lipoprotein-Apherese mit Dextransulfat aufgrund eines erhöhten Risikos schwerer anaphylaktoider Reaktionen (siehe Abschnitt 4.3). Wenn eine solche Behandlung erforderlich ist, sollte die Verwendung einer anderen Dialysemembran oder eine andere Antihypertensiva-Klasse erwogen werden.

Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung

Kaliumsalze, Heparin, kaliumsparende Diuretika und andere Wirkstoffe, die das Serumkalium erhöhen (wie Angiotensin-II-Antagonisten, Trimethoprim, Tacrolimus, Ciclosporin): Es kann zum Auftreten einer Hyperkaliämie kommen, daher muss das Serumkalium engmaschig überwacht werden.

Trimethoprim in einer fest dosierten Kombination mit Sulfamethoxazol (Co-Trimoxazol):

Bei Patienten, die ACE-Hemmer und Trimethoprim in einer fest dosierten Kombination mit Sulfamethoxazol (Co-Trimoxazol) einnahmen, wurde eine erhöhte Inzidenz von Hyperkaliämie beobachtet.

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

Tamsulosin, Terazosin): Eine Verstärkung des Risikos eines Blutdruckabfalls ist zu erwarten (siehe Abschnitt 4.2 über Diuretika).

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Systems (RAAS) mit ACE-Hemmern, Angiotensin-II- Rezeptor-Blockern oder Aliskiren

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 Ergebnissen wir Hypotonie, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einher geht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Vasopressorische Sympathomimetika und andere Wirkstoffe (z. B. Isoproterenol, Dobutamin, Dopamin, Epinephrin), die die blutdrucksenkende Wirkung von Ramipril schwächen können: Eine regelmäßige Kontrolle des Blutdrucks ist empfehlenswert.

Allopurinol, Immunsuppressiva, Kortikosteroide, Procainamid, Zytostatika und andere Wirkstoffe, die das Blutbild verändern können: Erhöhte Wahrscheinlichkeit hämatologischer Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4).

Lithiumsalze: ACE-Hemmer können die Lithium-Ausscheidung herabsetzen, so dass die toxische Wirkung von Lithium zunehmen kann. Eine regelmäßige Kontrolle des Lithium-Serumspiegels ist erforderlich.

Antidiabetika, einschließlich Insulin: Es kann zu einer Hypoglykämie kommen. Eine regelmäßige Kontrolle des Blutzuckerspiegels ist empfehlenswert.

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

In Bezug auf Amlodipin

Als Monotherapie wurde Amlodipin sicher zusammen mit Thiaziddiuretika, Betablockern, ACE-Hemmern, langwirksamen Nitraten, sublingualen Nitroglycerin-Präparaten, nichtsteroidalen Antiphlogistika, Antibiotika und oralen Hypoglykämika verabreicht.

mTOR-Inhibitoren: Bei Patienten, die Begleitmedikamente wie mTOR-Inhibitoren (z.B. Temsirolimus, Everolimus, Sirolimus) einnehmen, besteht ein erhöhtes Risiko für Angioödeme. Bei Therapie ist Vorsicht angebracht. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Amlodipin besteht das Risiko eines erhöhten Tacrolimusspiegels im Blut. Um die Toxizität von Tacrolimus zu vermeiden, muss bei mit Tacrolimus behandelten Patienten, die Amlodibin erhalten, der Tacrolimusspiegel im Blut überwacht und gegebenfalls die Tacrolimusspiegel angepasst werden.

Einfluss von anderen Arzneimitteln auf Amlodipin

- ***CYP3A4-Inhibitoren:*** Bei gleichzeitiger Anwendung mit dem CYP3A4-Inhibitor Erythromycin bei jungen Patienten bzw. mit Diltiazem bei älteren Patienten erhöhten sich die Plasmaspiegel von Amlodipin um 22% bzw. 50%. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist jedoch nicht geklärt. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass starke CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir) die Plasmaspiegel von Amlodipin in stärkerem Ausmaß erhöhen könnten als Diltiazem. Eine gleichzeitige Anwendung von Amlodipin und CYP3A4-Inhibitoren sollte daher mit Vorsicht durchgeführt werden. Es wurden allerdings bisher keine Nebenwirkungen beschrieben, die auf eine solche Wechselwirkung zurückgeführt werden könnten.
- Clarithromycin ist ein Inhibitor von CYP3A4. Bei Patienten, die Clarithromycin zusammen mit Amlodipin erhalten, besteht ein erhöhtes Risiko für Hypotonie. Bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin und Amlodipin wird eine engmaschige Überwachung der Patienten empfohlen.
- ***CYP3A4-Induktoren:*** Es liegen keine Daten zur Wirkung von CYP3A4-Induktoren auf Amlodipin vor. Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Johanniskraut [Hypericum perforatum]) könnte zu verminderten Plasmaspiegeln von Amlodipin führen. Eine gleichzeitige Anwendung von Amlodipin und CYP3A4-Induktoren sollte daher mit Vorsicht durchgeführt werden.

In klinischen Wechselwirkungsstudien zeigten Grapefruitsaft, Cimetidin, Aluminium/Magnesium (Antazida) und Sildenafil keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Amlodipin.

Einfluss von Amlodipin auf andere Arzneimittel

Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin kann die blutdrucksenkende Wirkung von anderen Antihypertensiva verstärken.

In klinischen Wechselwirkungsstudien zeigte Amlodipin keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Atorvastatin, Digoxin, Ethanol (Alkohol), Warfarin oder Ciclosporin.

Amlodipin hat keinen Einfluss auf Laborparameter.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

In Bezug auf Ramipril

Schwangerschaft

Die Anwendung von Ramipril wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von Ramipril im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Es liegen keine endgültigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines teratogenen Risikos nach Anwendung von ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftstrimesters vor; ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Sofern ein Fortsetzen der ACE-Hemmer-Therapie nicht als notwendig erachtet wird, sollten Patientinnen, die planen, schwanger zu werden, auf eine alternative antihypertensive Therapie mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere umgestellt werden. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Behandlung mit ACE-Hemmern unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.
Es ist bekannt, dass eine Therapie mit ACE-Hemmern während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters fetotoxische Effekte (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und neonatal-toxische Effekte (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) hat (siehe auch Abschnitt 5.3). Im Falle einer Exposition mit ACE-Hemmern ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfuntkion und des Schädels empfohlen.
Säuglinge, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, sollten häufig wiederholt auf Hypotonie, Oligurie und Hyperkaliämie untersucht werden (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4.).

Stillzeit

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

In Bezug auf Amlodipin

Schwangerschaft

Die Sicherheit von Amlodipin bei schwangeren Frauen konnte bisher nicht bestätigt werden.
Reproduktionsstudien an Ratten mit Dosen, die dem 50-fachen der maximalen therapeutischen Tagesdosis für Menschen entsprachen, zeigten mit Ausnahme eines verspäteten Geburtszeitpunkts und einer verlängerter Geburtsdauer keine Toxizität.
Eine Anwendung während der Schwangerschaft wird nur dann empfohlen, wenn keine sichereren Therapiealternativen zur Verfügung stehen und die Krankheit ein höheres Risiko für Mutter und Fetus bedeutet.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Amlodipin in die Muttermilch übertritt. Bei der Entscheidung, entweder weiterzustillen/ abzustillen oder die Behandlung mit Amlodipin fortzusetzen/ abzusetzen, sind der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Therapie mit Amlodipin für die Mutter zu berücksichtigen.

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

Einige Nebenwirkungen (z. B. Symptome eines niedrigen Blutdrucks wie Schwindel) können die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit des Patienten einschränken und stellen somit in Situationen, in denen diese Fähigkeiten von besonderer Bedeutung sind (z. B. Führen eines Fahrzeugs oder Bedienen von Maschinen), ein Risiko dar. Dies gilt insbesondere zu Beginn der Behandlung oder bei einem Wechsel des Präparats. Das Führen eines Fahrzeugs oder das Bedienen von Maschinen ist mehrere Stunden nach der 1. Dosis oder nachfolgenden Dosiserhöhungen nicht ratsam.

4.8 Nebenwirkungen

Den Nebenwirkungen, die während der Behandlung mit den Einzelwirkstoffen aufgetreten sind, werden folgende Häufigkeitskategorien zugrunde gelegt:
Sehr häufig: ≥ 1/10
Häufig: ≥ 1/100, < 1/10
Gelegentlich: ≥ 1/1.000, < 1/100
Selten: ≥ 1/10.000, < 1/1.000
Sehr selten (< 1/10.000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

In Bezug auf Ramipril

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Eosinophilie
Selten: Rückgang der Leukozytenzahl (einschließlich Neutropenie oder Agranulozytose), Abnahme der Erythrozytentahl, verringerte Hämoglobinwerte, Abnahme der Thrombozytenzahl
Nicht bekannt: Knochenmarkinsuffizienz, Panzytopenie, hämolytische Anämie

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen, Anstieg antinukleärer Antikörper

Endokrine Erkrankungen

Nicht bekannt: Syndrom der inadäquaten antidiuretischen Hormonsekretion (SIADH)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Anstieg des Serumkaliums
Gelegentlich: Anorexie, Appetitlosigkeit
Nicht bekannt: Abnahme des Serumnatriums

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: depressive Verstimmungen, Angst, Nervosität, Unruhe, Schlafstörungen einschließlich Somno-

lenz
Selten: Verwirrtheit
Nicht bekannt: Aufmerksamkeitsstörungen
Erkrankungen des Nervensystems
Häufig: Kopfschmerzen, Schwindel
Gelegentlich: Vertigo, Parästhesien, Verlust des Geschmackssinns, Geschmacksstörungen
Selten: Tremor, Gleichgewichtsstörungen
Nicht bekannt: zerebrale Ischämie einschließlich ischämischem Schlaganfall und transitorischen ischämischen Attacken, Beeinträchtigung der psychomotorischen Fähigkeiten, Gefühl von Brennen, Parosmie
Augenerkrankungen
Gelegentlich: Sehstörungen einschließlich verschwommenes Sehen
Selten: Konjunktivitis
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths
Selten: Hörstörungen, Tinnitus
Herzerkrankungen
Gelegentlich: Myokardischämie einschließlich Angina pectoris oder Myokardinfarkt, Tachykardien, Arrhythmien, Palpitationen, periphere Ödeme
Gefäßerkrankungen
Häufig: Hypotonie, orthostatischer Blutdruckabfall, Synkopen
Gelegentlich: Flush
Selten: Gefäßstenose, Hypoperfusion, Vaskulitis
Nicht bekannt: Raynaud-Syndrom
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Häufig: trockener Reizhusten, Bronchitis, Sinusitis, Dyspnoe
Gelegentlich: Bronchospasmen einschließlich Verschlechterung von Asthma, geschwollene Nasenschleimhaut
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Häufig: Entzündungen des Magen-Darm-Trakts, Verdauungsstörungen, Bauchschmerzen, Dyspepsie, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen
Gelegentlich: Pankreatitis (Todesfälle wurden sehr selten in Verbindung mit ACE-Hemmern berichtet), Anstieg der Pankreasenzyme, Angioödeme des Dünndarms, Schmerzen im Oberbauch einschließlich Gastritis, Obstipation, Mundtrockenheit
Selten: Glossitis
Nicht bekannt: Stomatitis aphtosa
Leber- und Gallenerkrankungen
Gelegentlich: Anstieg der Leberenzymwerte und/oder des konjugierten Bilirubins
Selten: cholestatische Gelbsucht, Leberzellschäden
Nicht bekannt: akutes Leberversagen, cholestatische oder zytolytische Hepatitis (in Ausnahmefällen mit Todesfolge)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Häufig: Ausschlag, insbesondere makulo-papulös
Gelegentlich: Angioödeme, in Ausnahmefällen kann die Atemwegsobstruktion aufgrund der Angioödeme tödlich sein; Pruritus, Hyperhidrose
Selten: exfoliative Dermatitis, Urtikaria, Onycholyse
Sehr selten: Lichtempfindlichkeit
Nicht bekannt: toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, Pemphigus, Verschlechterung einer Psoriasis, psoriasiforme Dermatitis, pemphigoides oder lichenoides Exanthem oder Enanthem, Alopezie
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Häufig: Muskelkrämpfe, Myalgien
Gelegentlich: Arthralgien
Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Gelegentlich: Nierenfunktionsstörungen einschließlich akutem Nierenversagen, gesteigerte Urinausscheidung, Verschlechterung einer vorbestehenden Proteinurie, Anstieg des Serumharnstoffs, Anstieg des Serumkreatinins
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse
Gelegentlich: vorübergehende erektile Impotenz, verminderte Libido
Nicht bekannt: Gynäkomastie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Häufig: Brustschmerzen, Müdigkeit
Gelegentlich: Fieber
Selten: Asthenie
In Bezug auf Amlodipin

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Sehr selten: Leukopenie, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems
Sehr selten: allergische Reaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Gelegentlich: Hyperglykämie
Psychiatrische Erkrankungen
Gelegentlich: Stimmungsschwankungen (einschließlich Angst), Schlaflosigkeit, Depression
Selten: Verwirrtheit
Erkrankungen des Nervensystems
Häufig: Kopfschmerzen, Schwindel, Schläfrigkeit (insbesondere zu Beginn der Behandlung)
Gelegentlich: Tremor, Geschmacksstörungen, Synkopen, Hypoästhesien, Parästhesien
Sehr selten: erhöhter Muskeltonus, periphere Neuropathie
Nicht bekannt: Extrapyramidale Erkrankung
Augenerkrankungen
Gelegentlich: Sehstörungen (einschließlich Diplopie)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths
Gelegentlich: Tinnitus
Herzerkrankungen
Häufig: Palpitationen
Sehr selten: Myokardinfarkt, Arrhythmien (einschließlich Bradykardien, ventrikuläre Tachykardien und Vorhofflimmern)
Gefäßerkrankungen
Häufig: Hautrötung
Gelegentlich: Hypotonie
Sehr selten: Vaskulitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Gelegentlich: Dyspnoe, Rhinitis
Sehr selten: Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Häufig: Übelkeit, Bauchschmerzen
Gelegentlich: Erbrechen, Dyspepsie, veränderte Darmentleerungsgewohnheiten (einschließlich Durchfall und Verstopfung), Mundtrockenheit
Sehr selten: Pankreatitis, Gastritis, Gingivahyperplasie
Leber- und Gallenerkrankungen
Sehr selten: Gelbsucht*, Hepatitis*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Gelegentlich: Alopezie, Purpura, Hautverfärbung, vermehrtes Schwitzen, Pruritus, Ausschläge, Exantheme
Sehr selten: Angioödeme, Erythema multiforme, Urtikaria, exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, Lichtempfindlichkeit
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Häufig: Knöchelschwellungen
Gelegentlich: Arthralgien, Myalgien, Muskelkrämpfe, Rückenschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Gelegentlich: Miktionsstörungen, Nykturie, vermehrtes Wasserlassen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse
Gelegentlich: Impotenz, Gynäkomastie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Häufig: Ödeme, Müdigkeit
Gelegentlich: Brustschmerzen, Schwächegefühl, Schmerzen, Unwohlsein
Untersuchungen
Gelegentlich: Gewichtszunahme oder -abnahme
Sehr selten: erhöhte Leberenzymwerte*
* meistens in Verbindung mit Cholestase
Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko- Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich

Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

In Bezug auf Ramipril

Zu Symptomen einer Überdosierung von ACE-Hemmern gehören übermäßige Dilatation peripherer Gefäße (mit ausgeprägter Hypotonie, Schock), Bradykardie, Elektrolytstörungen und Nierenversagen. Der Patient sollte engmaschig überwacht werden und eine symptomatische und unterstützende Therapie erhalten. Zu möglichen Maßnahmen gehören eine primäre Detoxifikation (Magenspülung, Gabe eines Adsorptionsmittels) und Maßnahmen zur Wiederherstellung des hämodynamischen Gleichgewichts, wie die Gabe von alpha1-adrenergen Agonisten oder von Angiotensin II (Angiotensinamid). Ramiprilat, der aktive Metabolit von Ramipril kann nur schlecht durch Dialyse aus dem allgemeinen Blutkreislauf entfernt werden.

In Bezug auf Amlodipin

Es gibt nur begrenzte Erfahrungen mit beabsichtigten Überdosierungen bei Menschen.

Symptome

Die vorliegenden Daten lassen vermuten, dass eine markante Überdosierung zu ausgeprägter peripherer Vasodilatation und möglicherweise zu reflektorischer Tachykardie führen kann. Es wurden Fälle von ausgeprägter und wahrscheinlich andauernder systemischer Hypotonie bis hin zum Schock, einschließlich Schock mit tödlichem Ausgang, berichtet.

Behandlung

Bei klinisch relevanter Hypotonie aufgrund einer Überdosis Amlodipin bedarf es aktiver Unterstützung des Herz-Kreislauf-Systems einschließlich engmaschiger Überwachung von Herz- und Lungenfunktion, Hochlagerung der Extremitäten und Kontrolle der Flüssigkeitsbilanz und der Urinausscheidung. Zur Wiederherstellung des Gefäßtonus und des Blutdrucks kann ein Vasokonstriktor verabreicht werden, sofern dieser nicht kontraindiziert ist. Intravenös verabreichtes Kalziumgluconat kann bei der Umkehr der Effekte der Kalziumkanalblockade von Nutzen sein.

Eine Magenspülung kann in bestimmten Fällen hilfreich sein. Bei gesunden Probanden hat sich gezeigt, dass durch die Gabe von Aktivkohle bis zu 2 Stunden nach der Einnahme von 10 mg Amlodipin die Resorption von Amlodipin verringert wird.

Da Amlodipin in großem Umfang an Plasmaproteine gebunden wird, ist eine Dialyse nicht Erfolg versprechend.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus von Ramipril

Ramiprilat, der aktive Metabolit des Prodrugs Ramipril, hemmt das Enzym Dipeptidylcarboxypeptidase I (auch bekannt als Angiotensin-Converting-Enzyme oder Kininase II). 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 zur Vasodilatation.

Da Angiotensin II auch die Freisetzung von Aldosteron anregt, bewirkt Ramiprilat auch eine Verminderung der Aldosteronsekretion. Im Durchschnitt sprachen Hypertoniker mit schwarzer Hautfarbe (afrokaribische Patienten), generell eine hypertensive Population mit niedriger Reninaktivität, geringer auf eine Monotherapie mit ACE-Hemmern an als Patienten mit nicht schwarzer Hautfarbe.

Pharmakodynamische Wirkungen

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

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

Die maximale blutdrucksenkende Wirkung einer kontinuierlichen Behandlung mit Ramipril wird in der Regel nach 3-4 Wochen erreicht. Es ist belegt, dass die blutdrucksenkende Wirkung über eine 2-jährige Langzeittherapie erhalten bleibt.

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

Dualblockade 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 Er-

krankung 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 besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

Wirkmechanismus von Amlodipin

Amlodipin hemmt den transmembranen Einstrom von Kalziumionen in die Herzmuskelzellen und glatten Gefäßmuskelzellen (Blockade der langsamen Kalziumkanäle oder Kalziumion-Antagonist).
Die blutdrucksenkende Wirkung beruht auf dem direkten relaxierenden Einfluss auf die glatte Gefäßmuskulatur, der zu einem Rückgang des peripheren Gefäßwiderstands führt.
Der genaue Mechanismus für die antianginöse Wirkung ist noch nicht vollständig bekannt, könnte jedoch die folgenden Mechanismen beinhalten:

1) Durch die Erweiterung der peripheren Arteriolen wird der periphere Widerstand (Nachlast) gesenkt.
   Da Amlodipin keine reflexartige Tachykardie verursacht, verringert sich der myokardiale Energieverbrauch und Sauerstoffbedarf.
2) Durch Dilatation der koronaren Hauptarterien und der koronaren Arteriolen sowohl in normalen als auch in ischämischen Bereichen wird die Sauerstoffversorgung verbessert. Durch die oben beschriebenen Wirkmechanismen wird die myokardiale Sauerstoffversorgung verbessert, sogar bei Spasmen der Koronararterien (Prinzmetal-Angina oder Variantenangina).

Pharmakodynamische Wirkungen

Bei Hypertonikern führt die 1-mal tägliche Gabe zu einer klinisch signifikanten Senkung des Blutdrucks im Liegen und im Stehen über 24 Stunden. Aufgrund des langsamen Wirkeintritts ist nicht mit akutem Blutdruckabfall zu rechnen.
Bei Patienten mit Angina pectoris bewirkt die 1-mal tägliche Gabe eine Erhöhung der körperlichen Belastbarkeit, eine Verlängerung der Zeit bis zum nächsten Anfall und bis zur nächsten signifkanten ST-Streckensenkung sowie eine Abnahme der Anfallshäufigkeit und des Glyceroltrinitrat-Bedarfs.
Unter Amlodipin kam es zu keinen unerwünschten Auswirkungen auf den Stoffwechsel: Blutfettwerte, Blutzuckerspiegel und Serumharnsäure-Konzentration werden nicht beeinflusst. Amlodipin ist auch zum Einsatz bei Asthmapatienten geeignet.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Ramipril/Amlodipin Sandoz Hartkapseln eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen im zugelassenen Anwendungsgebiet gewährt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ramipril

Resorption

Ramipril wird nach oraler Anwendung schnell aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert: Maximale Plasmakonzentrationen von Ramipril werden innerhalb von 1 Stunde erzielt. Basierend auf der Recovery im Urin beträgt die Resorption mindestens 56% und wird durch die Gegenwart von Nahrungsmitteln im Magen-Darm-Trakt nicht wesentlich beeinflusst. Die Bioverfügbarkeit des aktiven Metaboliten Ramiprilat beträgt nach oraler Gabe von 2,5 mg und 5 mg Ramipril 45%.
Maximale Plasmakonzentrationen von Ramiprilat, dem einzigen aktiven Metaboliten von Ramipril werden 2-4 Stunden nach der Einnahme von Ramipril erreicht. Steady-State-Plasmakonzentrationen von Ramiprilat werden bei 1-mal täglicher Gabe der üblichen Ramipril-Dosierungen ungefähr am 4. Behandlungstag erreicht.

Verteilung

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

Metabolisierung

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

Elimination
Die Ausscheidung der Metaboliten erfolgt größtenteils renal.
Die Ramiprilat-Plasmakonzentrationen nehmen polyphasisch ab. Aufgrund der starken, sättigungsfähigen Bindung an ACE und der langsamen Abspaltung vom Enzym zeigt Ramiprilat bei sehr niedrigen Plasmakonzentrationen eine verlängerte terminale Eliminationsphase.
Die effektive Halbwertszeit der Ramiprilatkonzentration beträgt nach wiederholter 1-mal täglicher Gabe von 5 bis 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.
Andere spezielle Patientengruppen
Stillzeit
Nach oraler Verabreichung einer Einzeldosis Ramipril wurden in der Muttermilch weder Ramipril noch dessen Metabolit nachgewiesen. Die Wirkung von wiederholten Dosen ist jedoch nicht bekannt.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.2)
Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die renale Ausscheidung von Ramiprilat vermindert, wobei sich die renale Ramiprilat-Clearance proportional zur Kreatinin-Clearance verhält. Daraus resultieren erhöhte Plasmakonzentrationen von Ramiprilat, die langsamer abnehmen als bei Nierengesunden.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2)
Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion verzögert sich die Metabolisierung von Ramipril zu Ramiprilat aufgrund der geringeren Aktivität der hepatischen Esterasen. Diese Patienten weisen erhöhte Ramipril-Serumspiegel auf. Die maximale Plasmakonzentration von Ramiprilat ist bei diesen Patienten jedoch mit der von Lebergesunden identisch.
Amlodipin
Resorption
Nach oraler Einnahme wird Amlodipin gut absorbiert. Die maximale Plasmakonzentration wird 6 - 12 Stunden nach der Einnahme erreicht. Die Bioverfügbarkeit wird durch Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt etwa 64 – 80%.
Verteilung
Das Verteilungsvolumen beträgt 21 l/kg Körpergewicht Die Steady-State-Plasmakonzentration (5-15 ng/ml) wird nach 7-8-tägiger konsekutiver täglicher Einnahme erreicht. In-vitro-Studien konnten zeigen, dass 93 – 98% des zirkulierenden Amlodipins an Plasmaproteine gebunden ist.
Metabolisierung und Elimination
Amlodipin wird größtenteils (zu etwa 90%) von der Leber zu inaktiven Pyridinderivaten verstoffwechselt. 10% der Ausgangssubstanz und 60% der inaktiven Metaboliten werden über den Urin und 20 – 25% über die Fäzes ausgeschieden.
Die Plasmakonzentration nimmt biphasisch ab. Die terminale Plasmaeliminationshalbwertszeit beträgt etwa 35-50 Stunden und entspricht der 1-mal täglichen Gabe.
Die Gesamtclearance beträgt 7 ml/min/kg Körpergewicht (bei einem 60 kg Patienten: 25 Liter/Stunde). Bei älteren Patienten beträgt dieser Wert 19 Liter/Stunde.
Anwendung bei älteren Patienten
Die Zeitspanne bis zum Erreichen der maximalen Amlodipin-Plasmakonzentrationen ist bei älteren und jüngeren Patienten ähnlich. Bei älteren Patienten scheint die Amlodipin-Clearance herabgesetzt zu sein, was zu einer Erhöhung der AUC und der Eliminationshalbwertszeit führt. Die Erhöhung der AUC und der Eliminationshalbwertszeit bei Patienten mit Herzinsuffizienz entsprachen den Erwartungen in Bezug auf die untersuchte Altersgruppe (siehe Abschnitt 4.4).
Patienten mit Nierenfunktionsstörung
Amlodipin wird größtenteils zu inaktiven Metaboliten verstoffwechselt. 10% der Ausgangssubstanz wird über den Urin ausgeschieden. Änderungen der Plasmakonzentration von Amlodipin korrelieren nicht mit dem Schweregrad der Nierenfunktionsstörung. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion können mit der üblichen Dosierung von Amlodipin behandelt werden. Amlodipin ist nicht dialysierbar.
Patienten mit Leberfunktionsstörung
Die Halbwertszeit von Amlodipin ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion verlängert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Bezug auf Ramipril
Die orale Gabe von Ramipril bei Nagern und Hunden zeigte keine akute Toxizität.
Studien mit chronischer oraler Gabe wurden bei Ratten, Hunden und Affen durchgeführt. Dabei traten bei allen 3 Spezies Anzeichen von Elektrolytverschiebungen im Plasma und Blutbildveränderungen auf.
Bei Hunden und Affen wurde ab einer Tagesdosis von 250 mg/kg/Tag als Ausdruck der pharmakodynamischen Aktivität von Ramipril eine erhebliche Vergrößerung des juxtaglomerulären Apparats beobachtet. Tagesdosen von 2, 2,5 und 8 mg/kg Körpergewicht und Tag zeigten bei Ratten, Hunden bzw. Affen gute Verträglichkeit ohne Nebenwirkungen.
In Studien zur Reproduktionstoxizität an Ratten, Kaninchen und Affen zeigten sich keine teratogenen Eigenschaften.
Weder bei männlichen noch bei weiblichen Ratten wurde die Fertilität beeinträchtigt.

Die Verabreichung von Ramipril in einer Tagesdosis von 50 mg/kg Körpergewicht und darüber an tragende oder säugende Ratten führte bei den Nachkommen zu irreversiblen Nierenschädigungen (Nierenbeckenerweiterung).
Umfassende Studien zur Mutagenität an mehreren Testmodellen ergaben keine Anzeichen für mutagene oder genschädigende Eigenschaften von Ramipril.

In Bezug auf Amlodipin

Reproduktionstoxizität

In tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität wurden bei Ratten und Mäusen ein verspäteter Geburtszeitpunkt, eine Verlängerung der Wehentätigkeit und eine erhöhte Mortalität der Nachkommen beobachtet. Dabei wurde Amlodipin in der 50-fachen Dosierung der maximal für Menschen empfohlenen Dosis verabreicht (basierend auf mg/ kg).

Beeinträchtigung der Fertilität

Die Gabe von Amlodipin hatte keinen Einfluss auf die Fruchtbarkeit von Ratten (Gabe bei Männchen über 64 Tage und bei Weibchen über 14 Tage vor der Paarung). Die verabreichten Dosierungen betrugen bis zu 10 mg/kg/Tag. Dies entspricht dem 8-fachen der maximalen für Menschen empfohlenen Dosis von 10 mg, basierend auf mg/m^2. In einer weiteren Studie an Ratten wurden männliche Ratten über 30 Tage mit Amlodipinbesilat in einer der Humandosierung vergleichbaren Dosisstärke (basierend auf mg/kg) behandelt. Dabei zeigten sich eine Abnahme des follikelstimulierenden Hormons und der Testosteronwerte im Plasma sowie eine Abnahme der Spermiendichte und der Anzahl an reifen Spermatiden und Sertoli-Zellen.

Kanzerogenes/mutagenes Potential

Bei Ratten und Mäusen, die über 2 Jahre Amlodipin im Futter erhielten in Dosierungen die einer täglich Dosis von 0,5 mg, 1,25 mg und 2,5 mg/kg/Tag entsprechen, zeigten sich keine Anzeichen von Kanzerogenität. Die höchste Dosis, die die Tiere dabei erhielten (bei Mäusen ähnlich, bei Ratten das 2-fache der maximal empfohlenen klinischen Dosierung* von 10 mg basierend auf mg/m^2), war dabei bei Mäusen ähnlich hoch wie die maximal tolerierte Dosis, nicht jedoch bei Ratten.
Mutagenitätsstudien zeigten weder auf Gen- noch auf Chromosomenebene einen Einfluss von Amlodipin.
* basierend auf einen 50 kg schweren Patienten

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselfüllung

Crospovidon
Hypromellose
mikrokristalline Cellulose
Glyceroldibehenat

Ramipril/Amlodipin Sandoz 2,5 mg/2,5 mg
Kapselboden und Kapselkappe

Eisenoxid rot (E 172)
Titandioxid (E 171)
Gelatine

Ramipril/Amlodipin Sandoz 5 mg/5 mg
und Kapselkappe

Brillantblau FCF (E 133)
Allurarot AC (E 129)
Titandioxid (E 171)
Gelatine

Ramipril/Amlodipin Sandoz 10 mg/5 mg
Kapselboden

Eisenoxid rot (E 172)
Titandioxid (E 171)
Gelatine

Kapselkappe

Brillantblau FCF (E 133)
Allurarot AC (E 129)
Titandioxid (E 171)
Gelatine

Ramipril/Amlodipin Sandoz 5 mg/10 mg
Kapselboden

Eisenoxid rot (E 172)
Titandioxid (E 171)
Gelatine

Kapselkappe

Indigocarmin (E 132)

Azorubin (E 122)
Titandioxid (E 171)
Gelatine
Ramipril/Amlodipin Sandoz 10 mg/10 mg
Kapselboden und Kapselkappe
Indigocarmin (E 132)
Azorubin (E 122)
Titandioxid (E 171)
Gelatine

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
10, 20, 30, 50 oder 100 Hartkapseln in ALU/OPA/ALU/PVC Blisterpackungen im Umkarton.
Für Ramipril/Amlodipin Sandoz 5 mg/5 mg, 10 mg/5 mg, 5 mg/10 mg, 10 mg/10 mg Hartkapseln:
90 Hartkapseln in ALU/OPA/ALU/PVC Blisterpackungen im Umkarton.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung
Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung
Sandoz GmbH, 6250 Kundl, Österreich

8. Zulassungsnummer
1–31219

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung
4. April 2012

10. Stand der Information
Juni 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Rezept- und apothekenpflichtig.